

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. Juli 2001 (05.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/47919 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 413/14,  
413/12, 417/14, A61K 31/42, A61P 7/00

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12492

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Dezember 2000 (11.12.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 62 924.2 24. Dezember 1999 (24.12.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE]; Briller Strasse 46, 42105 Wuppertal (DE). POHLMANN, Jens [DE/DE]; Kronenstrasse 14, 42285 Wuppertal (DE). RÖHRIG, Susanne [DE/DE]; Buschstrasse 20, 45276 Essen (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE). PERNERSTORFER, Joseph [AT/DE]; Alsenstrasse 19, 42109 Wuppertal (DE).

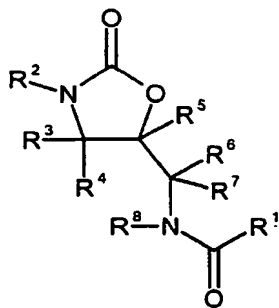
**Veröffentlicht:**

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE UND IHRE VERWENDUNG IM GEBIET DER BLUTGERINNUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the field of blood coagulation, more specifically it relates to novel oxazolidinone derivatives of the general formula (I), to methods for producing them as well as to their use as active substances for medicaments for the prophylaxis and/or the treatment of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden neue Oxazolidinonderivate der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.

WO 01/47919 A1

## SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE UND IHRE VERWENDUNG IM GEBIET DER BLUTGERINNUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere be-  
trifft die vorliegende Erfindung neue Oxazolidinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Her-  
stellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe  
Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet“ werden können. So  
kann ein Blutverlust vermieden bzw. minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäß-  
verletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzy-  
matische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hier-  
bei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald akti-  
viert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende  
der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche  
Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei  
der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und extrinsischen System, die in  
einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommt dem  
Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da  
er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet  
Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits  
Fibrinogen zu Fibrin, einem faserig-gallertigem Gerinnungsstoff. Darüber hinaus ist  
Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen  
erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase - zwischen Blutung und Throm-  
bose - unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte  
Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungs-  
prozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen  
(Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwer-  
wiegenden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile  
Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoro-

narem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen führen; diese Erkrankungen werden im folgenden zusammenfassend auch als thromboembolische Erkrankungen bezeichnet. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität -  
5 systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen.

Diese thromboembolischen Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern (Pschyrembel, Klinisches  
10 Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 199 ff., Stichwort „Blutgerinnung“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Blutgerinnung“; Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, Seiten 259 ff.).

15 Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

20 Für die Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im  
25 folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapierung mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie,  
30 Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen (Pschyrembel, Klinisches

Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“).

- 5 Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die
- 10 Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall
- 15 und Hautnekrosen beschrieben (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 292 ff., Stichwort „Cumarinderivate“; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985 - 1996, Stichwort „Vitamin K“).
- 20 In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibierung von Faktor Xa (vgl. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT
- 25 1998, 3, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future 1998, 23, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs 1998, 3, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63). Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie
- 30 nichtpeptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

5

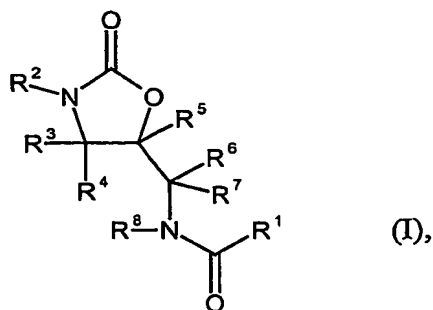
Sie sollen insbesondere zur effizienteren Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen geeignet sein und hierbei die zuvor geschilderten Nachteile des Standes der Technik – zumindest teilweise – vermeiden, wobei unter dem Begriff „thromboembolische Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen verstanden werden.

15

Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Antikoagulantien, welche mit erhöhter Selektivität den Blutgerinnungsfaktor Xa inhibieren und hierbei die Probleme der aus dem Stand der Technik bekannten Therapiemethoden für thromboembolische Erkrankungen – zumindest teilweise – vermeiden sollen.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



25

in welcher:

R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R<sup>2</sup> für einen beliebigen organischen Rest steht;

5

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

10

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R<sup>1</sup> ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R<sup>2</sup> einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils Wasserstoff bedeuten.

15

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

20 R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy; Imidazoliny; -C(=NH)NH<sub>2</sub>;  
25 Carbamoyl; und Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-aminocarbonyl,

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

30

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

5

wobei:

der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

10

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

15

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

20

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

25

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy-methyloxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

30

5 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

10 v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,  
15 und/oder

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und  
20

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> oder -COR<sup>33</sup> bedeuten,  
25

30 wobei

- 5  $R^{33}$  (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuranyl oder Butyrolacton bedeutet,
- 10  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen
- und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,
- 15 ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest  $R^1$  ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest  $R^2$  einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  jeweils Wasserstoff bedeuten.
- 20 Ebenfalls bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
- worin
- 25  $R^1$  für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,
- 30  $R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:  
A-,

A-M-,  
 D-M-A-,  
 B-M-A-,  
 B-,  
 5 B-M-,  
 B-M-B-,  
 D-M-B-,

wobei:

10 der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

15 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

20 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

25 wobei

30 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy-

methyloxy;  $-\text{COOR}^{27}$ ;  $-\text{SO}_2\text{R}^{27}$ ;  $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$ ;  $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ ;  $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ;  $-\text{OR}^{30}$ ;  $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ , (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

5 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano;  $-\text{OR}^{27}$ ;  $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ;  $-\text{CO}(\text{NH})_v(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})$  und  $-\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$ ,

10 wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

15  $\text{R}^{27}$ ,  $\text{R}^{28}$  und  $\text{R}^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten, und/oder

20  $\text{R}^{27}$  und  $\text{R}^{28}$  bzw.  $\text{R}^{27}$  und  $\text{R}^{29}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

25  $\text{R}^{30}$  und  $\text{R}^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl oder  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}^{27}\text{R}^{28})=\text{NR}^{29}$  bedeuten,

30

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

5

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest  $R^1$  ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest  $R^2$  einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  jeweils Wasserstoff bedeuten.

10

Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

15  $R^1$  für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

20

$R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

25

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

30

wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

$R^{27}$ ,  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

5

$R^{27}$  und  $R^{28}$  bzw.  $R^{27}$  und  $R^{29}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

10

$R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

15

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

20

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest  $R^1$  ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest  $R^2$  einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  jeweils Wasserstoff bedeuten.

25

Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

30

worin

- $R^1$  für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,
- 5  $R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:
- A-,  
A-M-,  
D-M-A-,  
B-M-A-,  
10 B-,  
B-M-,  
B-M-B-,  
D-M-B-,
- 15 wobei:
- der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;
- der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und
- 20 O enthält;
- der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder
- 25 Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O enthält;
- der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;
- wobei
- 30 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus

der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen

5 und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest  $R^1$  ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest  $R^2$  einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  jeweils Wasserstoff bedeuten.

10

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

15

$R^1$  für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

$R^2$  für D-A- steht:

20

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

25

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

30

wobei

die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

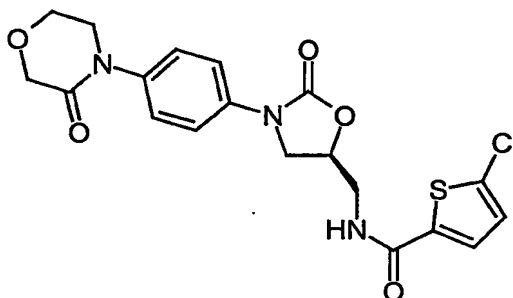
5

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

10

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verbindung mit der folgenden Formel



und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

15

Insbesondere kann in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) der Rest

$R^1$  für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro;  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann;  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl;  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy; Imidazoliny;  $-C(=NH)NH_2$ ; Carbamoyl; und Mono- und Di- $(C_1-C_4)$ -alkyl-aminocarbonyl.

20

25

Vorzugsweise kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

5  $R^1$  für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der  $(C_1-C_8)$ -Alkylrest, vorzugsweise der Methylrest, gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können die Reste

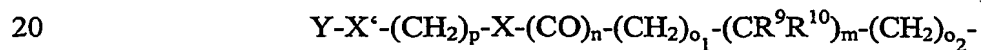
10  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sein und insbesondere für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, stehen.

Der Rest  $R^2$ , d.h. der organische Rest, kann insbesondere ausgewählt sein aus den im folgenden aufgeführten Substituentengruppen:

15

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann der Rest

$R^2$  insbesondere für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



wobei:

25  $m$  eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

$n$  entweder 0 oder 1 bedeutet,

30  $p$  eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzugsweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

$o_1$  eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$o_2$  eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

10 X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R<sup>11</sup> oder eine kovalente Bindung stehen,

wobei R<sup>11</sup> für H; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht,

15 Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO<sub>2</sub> enthält,

20 wobei:  
dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene  
25 Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; -C(=NR<sup>12</sup>)NR<sup>13</sup>R<sup>13'</sup>; und -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>,

30

wobei:

$R^{12}$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;

$R^{13}$  und  $R^{13'}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

$R^{13}$  und  $R^{13'}$  gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

$R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüber hinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; -OR<sup>16</sup>; =NR<sup>16</sup>; -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>; -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup> und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

worin (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> und -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup>,

wobei:

$R^{16}$  und  $R^{17}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl oder  $(C_1-C_3)$ -Alkanoyl bedeuten;

5  $R^{18}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl bedeutet;

10  $R^{19}$  und  $R^{19'}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl bedeuten  
und/oder

15  $R^{19}$  und  $R^{19'}$  gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

20  $R^2$  für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



wobei

25

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

30

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$o_1$  eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$o_2$  eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

$X$  und  $X'$  gleich oder verschieden sind und für O;  $N-R^{11}$  oder eine kovalente Bindung stehen,

10

wobei  $R^{11}$  für H oder Methyl steht,

15

$Y$  für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und  $SO_2$  enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperaziny, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl,

20

wobei:

25

dieser Rest  $Y$  gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

30

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor;  $(C_1-C_4)$ -Alkyl;  $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$ ; und  $-NR^{14}R^{15}$ ,

wobei:

- $R^{12}$  Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;
- 5  $R^{13}$  und  $R^{13'}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder
- 10  $R^{13}$  und  $R^{13'}$  gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;
- 15  $R^{14}$  und  $R^{15}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten;
- 20 und/oder
- dieser Rest Y darüber hinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; -OCH<sub>3</sub>; =NR<sup>16</sup>; -NH<sub>2</sub>; -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- 25 -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup> und Methyl,
- worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> und -C(=NR<sup>18</sup>)NR<sup>19</sup>R<sup>19'</sup>,
- 30 wobei:

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

5

R<sup>18</sup> Wasserstoff, Methyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;

R<sup>19</sup> und R<sup>19'</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten  
und/oder

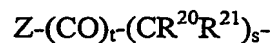
10

R<sup>19</sup> und R<sup>19'</sup> gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

15

20 Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R<sup>2</sup> für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



25

wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

30

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

$R^{20}$  und  $R^{21}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; -C(NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>)=NR<sup>24</sup>; -CO(NH)<sub>u</sub>NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>; und -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>,

wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

$R^{22}$ ,  $R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten und/oder

$R^{22}$  und  $R^{23}$  gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO<sub>2</sub> enthalten kann;

$R^{25}$  und  $R^{26}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert sein können.

Des weiteren kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

$R^2$  für eine der folgenden Gruppen stehen:

A-,  
 A-M-,  
 D-M-A-,  
 B-M-A-,  
 5 B-,  
 B-M-,  
 B-M-B-,  
 D-M-B-,

10 wobei:

der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;  
 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,  
 15 der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;  
 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-  
 20 Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;  
 der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

25 wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Hetero-  
 30 arylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>;

- 27 -

$-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ ;  $-CONR^{28}R^{29}$ ;  $-SO_2NR^{28}R^{29}$ ;  $-OR^{30}$ ;  $-NR^{30}R^{31}$ ,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl und  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,

wobei  $(C_1-C_6)$ -Alkyl und  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano;  $-OR^{27}$ ;  $-NR^{28}R^{29}$ ;  $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$  und  $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ ,

wobei:

$v$  entweder 0 oder 1 bedeutet und

$R^{27}$ ,  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl bedeuten und/oder

$R^{27}$  und  $R^{28}$  bzw.  $R^{27}$  und  $R^{29}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

$R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkylsulfonyl,  $(C_1-C_4)$ -Hydroxyalkyl,  $(C_1-C_4)$ -Aminoalkyl, Di- $(C_1-C_4)$ -alkylamino- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkanoyl,  $(C_6-C_{14})$ -Arylcarbonyl,  $(C_5-C_{10})$ -Heteroarylcarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkylaminocarbonyl oder  $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$  bedeuten.

Bevorzugt sind ebenso Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

$R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,  
 A-M-,  
 D-M-A-,  
 5 B-M-A-,  
 B-,  
 B-M-,  
 B-M-B-,  
 D-M-B-,  
 10

wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

15 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

20 wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy;  
 25 -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe

von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und  
-C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

5

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

10

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander  
Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder  
Cyclohexyl bedeuten  
und/oder

15

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie  
gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-  
gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschied-  
lichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können,  
und

20

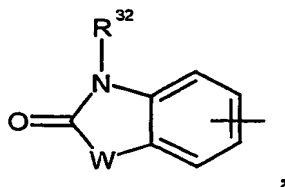
R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander  
Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl,  
Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenyl-  
carbonyl bedeuten.

25

Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R<sup>2</sup> für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:

- 30 -



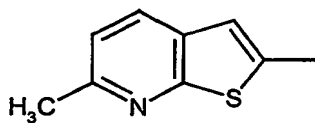
wobei

5  $R^{32}$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

$W$  für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

10 Darüber hinaus kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

$R^2$  eine Gruppe der folgenden Formel

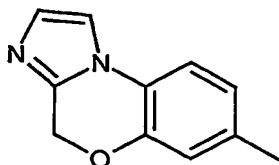


sein.

15

Schließlich kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

$R^2$  eine Gruppe der folgenden Formel



20

sein.

Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B.,

Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9 (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetylaminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

5 Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierte Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-  
10 5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten  
15 bekannt (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild  
20 (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

25 Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

30 Physiologisch unbedenkliche, d.h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise

Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

Als „Hydrate“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Als „Prodrugs“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Alkylsulfonyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkylcarbonyl, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkylcarbonyl, Alkanoylalkyl, Aminoalkyl oder Alkylaminoalkyl.

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl.

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxy-

gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bevorzugt ist.

5 Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Alkoxy-alkyl, Alkoxy-carbonyl-alkyl und Alkoxy-carbonyl.

10 Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino und N-t-Butyl-N-methylamino.

15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl bevorzugt ist.

20

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl und Alkanoylalkyl.

25

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

30 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien

genannt: Acetoxymethyloxy, Propionoxymethyloxy, n-Butyroxymethyloxy, i-Butyroxymethyloxy, Pivaloyloxymethyloxy, n-Hexanoyloxymethyloxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethyloxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im  
5 allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger  
10 Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Arylcarbonyl.

15 (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyll, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyll. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Hetero-  
20 cyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

30 Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl.

Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und/oder

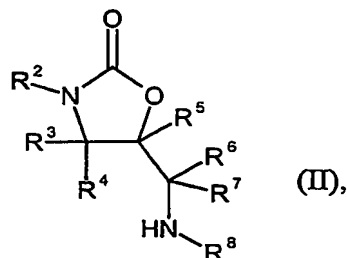
5 O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 10 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

15 Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

20

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



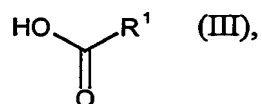
25

in welcher

die Reste  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

5



in welcher

10

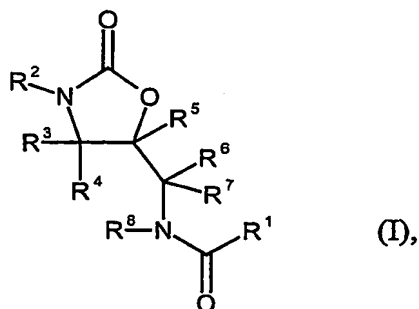
der Rest  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

15

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

20



in welcher

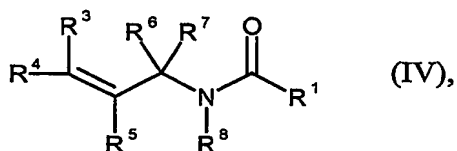
die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

5

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



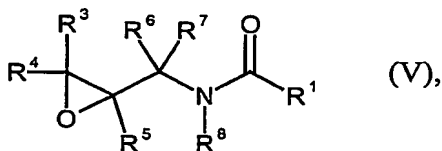
10

in welcher

die Reste  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



20

in welcher

die Reste  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

25

überführt,

und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in  
Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

5

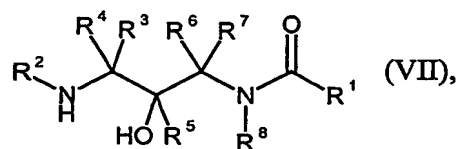


in welcher

10

der Rest  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



15

in welcher

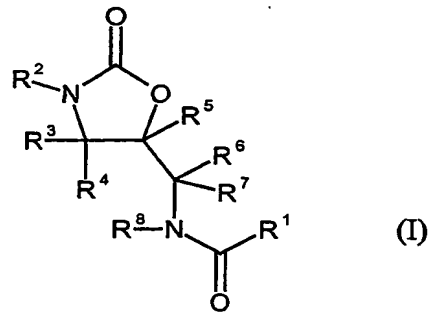
die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen  
Bedeutungen haben,

20

herstellt und

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder  
Phosgenäquivalenten wie z.B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindun-  
gen der allgemeinen Formel (I)

25



in welcher

5                    die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

cyclisiert,

10                    wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass  $R^2$  einen 3- bis 7- gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

15

und/oder

20                    wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

und/oder

25

5 wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine BOC-Aminoschutzgruppe im Molekül aufweist, eine Abspaltung dieser BOC-Aminoschutzgruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

und/oder

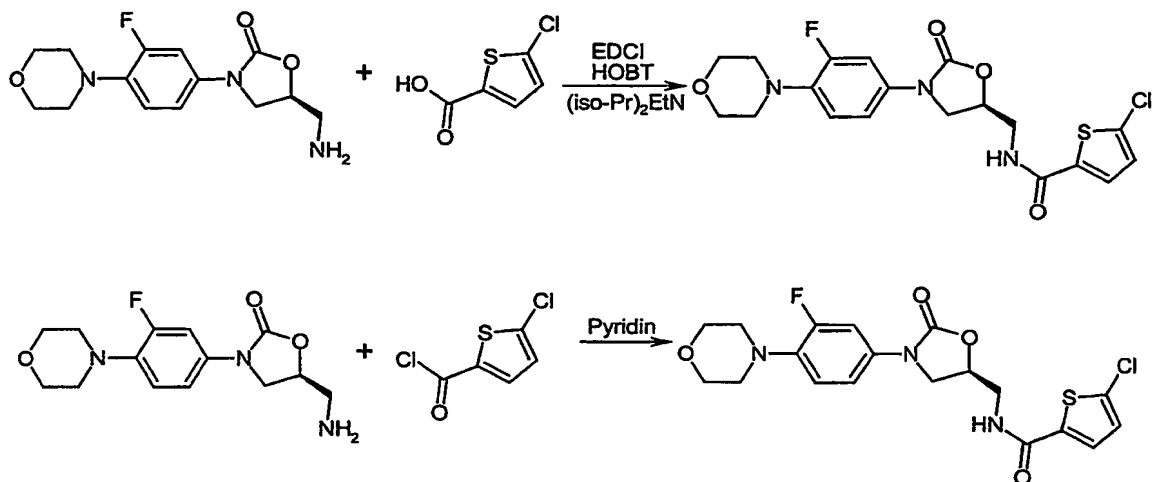
10 wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Carbonsäurechloriden, Isocyanaten, Sulfonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Derivaten anschließen kann

und/oder

20 wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden anschließen kann.

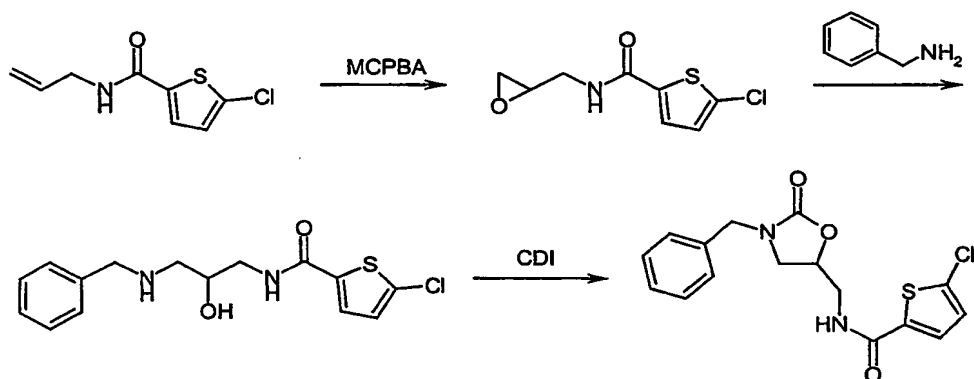
25 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]



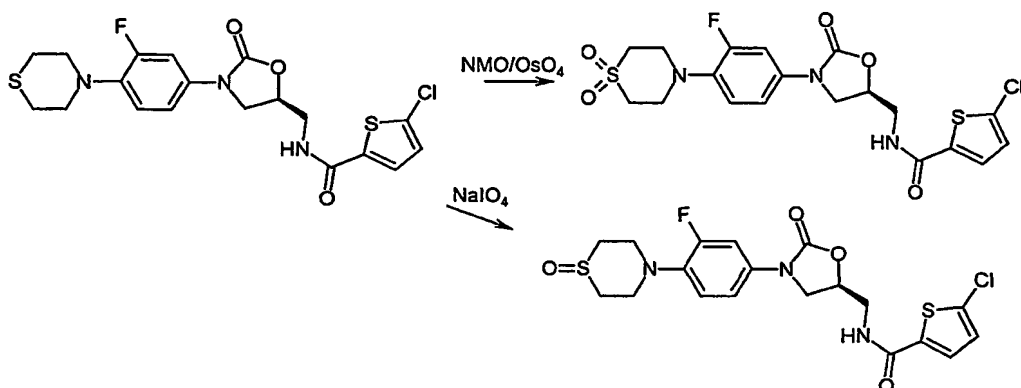
5

[B]



Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

- 43 -



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethy-  
 5 lenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan  
 10 oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Wasser.

Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzu-  
 15 setzen.

Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen hierbei die hierfür üblicherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise *N'*-  
 (3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid · HCl, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid,  
 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol · H<sub>2</sub>O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhy-  
 20 droxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat

oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

- 5 Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

- 10 Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis Rückflusstemperatur.

- Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 15 Als geeignete selektive Oxidationsmittel sowohl für die Herstellung der Epoxide als auch für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kommen beispielsweise *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA), Natriummetaperiodat, N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Monoperoxyphthalsäure oder  
20 Osmiumtetroxid in Betracht.

Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen Herstellungsbedingungen angewandt.

- 25 Hinsichtlich der näheren Verfahrensbedingungen für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kann verwiesen werden auf die folgende Literatur: M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680 sowie WO-A-97/10223.

- 30 Des weiteren wird auf die im experimentellen Teil aufgeführten Beispiele 14 bis 16 verwiesen.

Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen. Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 verwiesen werden.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) und (VI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673; W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - wirken insbesondere als Antikoagulantien und können daher bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

20

25

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - gleichermaßen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

30

Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Atherosklerose und Arthritis in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder  
5 Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und von Krebs.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - wirken  
10 insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

Als „selektiv“ werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die  $IC_{50}$ -Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den  $IC_{50}$ -Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden  
15 beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden,  
25 z.B. bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Oxazolidinone der Formel (I), die insbesondere eine unerwartete, starke und selektive Hemmung von Faktor Xa bewirken, wobei dies auch für die per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen  
30 Verbindungen gilt.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel (I) zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten und für die zuvor genannten Indikationen einsetzbar sind.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen.

Weiterhin umfasst die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - zugegeben werden.

Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intra-peritoneal oder intramuskulär). Insbesondere geeignet sind die orale und intravenöse Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation, worin ein weiterer Vorteil gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten Therapie von thrombo-embolischen Erkrankungen liegt.

Die neuen Wirkstoffe der allgemeinen Formel (I) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel.

Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt in 0,5 bis 90 Gew.-%, insbesondere von 1 bis 85 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

5

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

15

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

20

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

25

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,5 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

30

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen bei intravenöser bzw. oraler Applikation abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - zeichnen sich gegenüber herkömmlichen Präparaten zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere dadurch aus, dass durch die selektive Hemmung des Faktors Xa eine größere therapeutische Breite erreicht wird. Dies bedeutet für den Patienten ein geringeres Blutungsrisiko und für den behandelnden Arzt eine bessere Einstellbarkeit des Patienten. Außerdem erfolgt - durch den Mechanismus bedingt - ein schneller Wirkeintritt. Vor allem aber erlauben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine orale Applikationsform, worin ein weiterer Vorteil der Therapie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen liegt.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, welche die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken sollen.

**Beispiele****A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit****5 1. Allgemeine Testmethoden**

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsge-  
mäßigen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

**10 a) Testbeschreibung (in vitro)****a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung**

15 Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umset-  
zung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet  
der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen  
wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

20 Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst  
und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer  
[C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine  
serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO.  
Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von  
25 der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C  
wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit  
Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und  
daraus die IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

### **a.2) Bestimmung der Selektivität**

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l  $\text{CaCl}_2$ , pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin<sup>®</sup> von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin<sup>®</sup> von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin<sup>®</sup> von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die  $\text{IC}_{50}$ -Werte berechnet.

### **a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung**

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin<sup>®</sup> von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

**b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)****b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)**

5

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g wurden mit einer Rompun/ Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extrakorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanz-vene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

20

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Antithrombotische Wirkung im arteriovenösem Shunt Modell (Ratte) nach oraler oder intravenöser Gabe

5

Beispiel	ED <sub>50</sub> [mg/kg] p.o.	ED <sub>50</sub> [mg/kg] i.v.
1		10
17		6
44	3	
95		3
114		3
115		3
123	3	
162		3

#### **b.2) Arteriell Thrombose-Modell (Ratte)**

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschließend wurde der Blutfluss durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu

Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

### **b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)**

5

10

15

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf  $-12^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

**B Herstellungbeispiele****Ausgangsverbindungen**

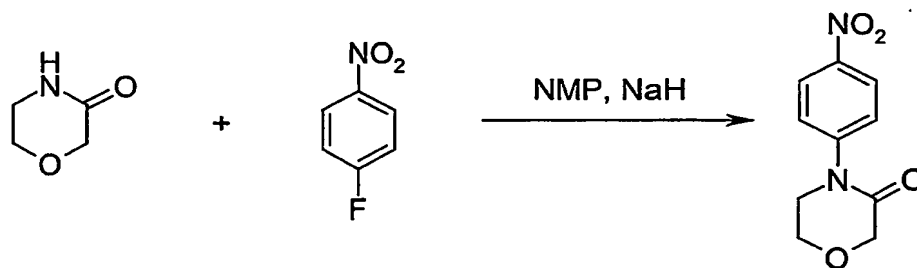
- 5 Die Darstellung von 3-Morpholinon wird in US 5 349 045 beschrieben.

Die Darstellung von N-(2,3-Epoxypropyl)phthalimid wird in J.-W. Chern et al. Tetrahedron Lett. **1998**,39,8483 beschrieben.

- 10 Die substituierten Aniline können erhalten werden, indem man z.B. 4-Fluornitrobenzol, 2,4-Difluornitrobenzol oder 4-Chlornitrobenzol mit den entsprechenden Aminen oder Amiden in Gegenwart einer Base umsetzt. Dies kann auch unter Verwendung von Pd-Katalysatoren wie Pd(OAc)<sub>2</sub>/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. **1999**,40,2035) oder Kupfer (Renger, Synthesis **1985**,856; Aebischer et al., Heterocycles **1998**,48,2225) geschehen. Genauso können Halogenaromaten ohne Nitrogruppe zunächst in die entsprechenden Amide umgewandelt werden, um sie anschließend in 4-Stellung zu nitrieren (US3279880).
- 15

**I. 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol**

20



- In 2 l N-Methylpyrrolidon (NMP) werden 2 mol (202 g) Morpholin-3-on (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188) gelöst. Über einen Zeitraum von 2 h erfolgt nun portionsweise die Zugabe von 88 g (2,2 mol) Natriumhydrid (60% in Paraffin).
- 25 Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden unter Kühlung bei Raumtemperatur 282 g (2 mol) 4-Fluornitrobenzol innerhalb von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht nachgerührt. Im Anschluss werden bei 12 mbar und 76°C

1,7 l des Flüssigkeitsvolumens abdestilliert, der Rückstand auf 2 l Wasser gegossen und dieses Gemisch zweimal mit je 1 l Ethylacetat extrahiert. Nach dem Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Chroma-  
5 tographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (1:1) und nachfolgende Kristallisation aus Ethylacetat. Das Produkt fällt mit 78 g als farbloser bis bräunlicher Feststoff in 17,6 % d. Th. an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,08 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,49 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 7,61 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,95 Hz, CHCH)  
10

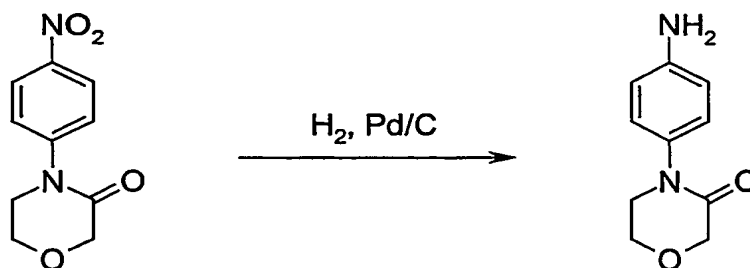
MS (r.I.%) = 222 (74, M<sup>+</sup>), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25)

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

15 3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzol  
4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol  
3-Fluor-4-(N-piperidonyl)nitrobenzol  
4-(N-Pyrrolidonyl)nitrobenzol  
3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzol

20

## II. 4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin



25 In einem Autoklaven werden 63 g (0,275 mol) 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3,1 g Pd/C (5 %ig) versetzt und 8 h bei 70°C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar hydriert. Nach Filtration des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt durch Kristallisation aus

Ethylacetat gereinigt. Das Produkt fällt mit 20 g als farbloser bis bläulicher Feststoff in 37,6 % d. Th. an.

Die Reinigung kann auch durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erfolgen.

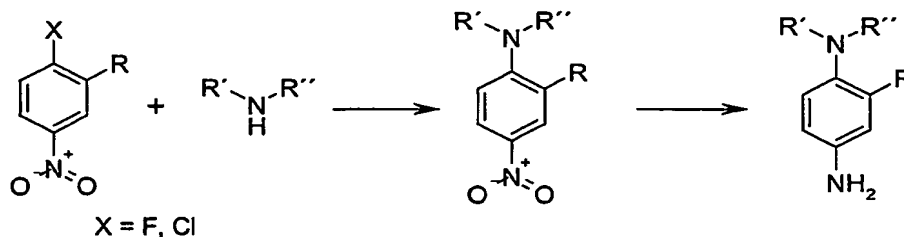
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,67 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,99 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4,27 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6,68 (d, 2 H,  $^3J=8,71$  Hz,  $\text{CHCH}$ ), 7,03 (d, 2 H,  $^3J=8,71$  Hz,  $\text{CHCH}$ )

MS (r.I.%) = 192 (100,  $\text{M}^+$ ), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22)

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

- 3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)anilin
- 4-(N-Piperidonyl)anilin
- 3-Fluor-4-(N-piperidonyl)anilin
- 4-(N-Pyrrolidonyl)anilin
- 3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)anilin

**Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen und 1-Chlor-4-nitrobenzolen mit primären oder sekundären Aminen und anschließender Reduktion**



Äquimolare Mengen des Fluornitrobenzols bzw. Chlornitrobenzols und des Amins werden in Dimethylsulfoxid oder Acetonitril gelöst (0.1 M bis 1 M Lösung) und über Nacht bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit

Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingengt. Fällt im Reaktionsgemisch ein Niederschlag an, so wird dieser abfiltriert und mit Ether oder Acetonitril gewaschen. Ist auch in der Mutterlauge Produkt zu finden, wird diese wie beschrieben mit Ether und Wasser aufgearbeitet. Die Rohprodukte können durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Cyclohexan- und Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Methanol, Ethanol oder Ethanol/Dichlormethan-Gemischen gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

### **III-1. Tert.-butyl-1-(4-aminophenyl)-L-prolinat**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 304 (M+H+MeCN, 100), 263 (M+H, 20);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.79 min.

**III-2. 1-(4-Aminophenyl)-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

5 **III-3. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.57 min.

10 **III-4. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidinon**

MS (ESI): m/z (%) = 191 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.64 min.

15 **III-5. 1-(4-Aminophenyl)-L-prolinamid**

MS (ESI): m/z (%) = 206 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.72 min.

20 **III-6. [1-(4-Aminophenyl)-3-piperidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

**III-7. [1-(4-Aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

25 **III-8. Ethyl-1-(4-aminophenyl)-2-piperidincarboxylat**

MS (ESI): m/z (%) = 249 (M+H, 35), 175 (100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

30 **III-9. [1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 193 (M+H, 45);

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

**III-10. 4-(2-Methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenylamin**

ausgehend von 2-Methylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol (Ziegler, Carl B., et al.; J. Heterocycl. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 50), 171 (100);  
HPLC (Methode 4): rt = 0.54 min.

**III-11. 4-(1-Pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)anilin**

MS (ESI): m/z (%) = 231 (M+H, 100);

- 10 HPLC (Methode 7): rt = 3.40 min.

**III-12. 3-Chloro-4-(1-pyrrolidiny)anilin**

MS (ESI): m/z (%) = 197 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

15

**III-13. 5-Amino-2-(4-morpholinyl)benzamid**

MS (ESI): m/z (%) = 222 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

- 20 **III-14. 3-Methoxy-4-(4-morpholinyl)anilin**

MS (ESI): m/z (%) = 209 (M+H, 100);

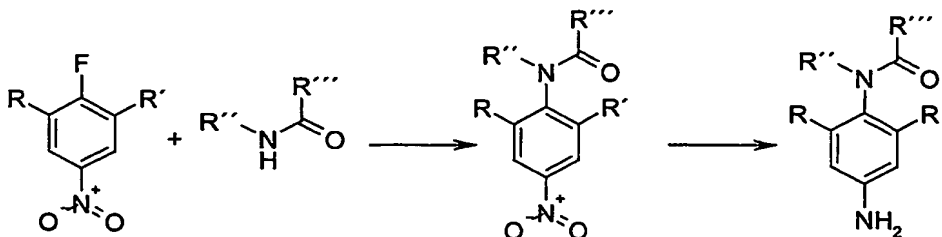
HPLC (Methode 4): rt = 0.67 min.

**III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanon**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 221 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

**Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen mit Amiden und anschließender Reduktion**



- 5 Das Amid wird in DMF gelöst und mit 1.5 Äquivalenten Kalium-tert.-butylat versetzt. Das Gemisch wird 1h bei RT gerührt, dann werden 1.2 Äquivalente des 1-Fluor-4-nitrobenzols portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, mit Ether oder Essigester verdünnt und mit ges. wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Mag-
- 10 nesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

- Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Ethanol gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter
- 15 Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

- Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird
- 20 die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird
- 25 über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

**IV-1. 1-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinon**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 245 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.98 min

**IV-2. 4-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-morpholinon**

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 261 (M+H, 100);  
10 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.54 min.

**IV-3. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-3-morpholinon**

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 227 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 1.96 min.

15

**IV-4. 4-(4-Amino-2-methylphenyl)-3-morpholinon**

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 207 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 0.71 min.

20 **IV-5. 5-Amino-2-(3-oxo-4-morpholinyl)benzonitril**

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 218 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 1.85 min.

**IV-6. 1-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-pyrrolidinon**

- 25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 211 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.27 min.

**IV-7. 4-(4-Amino-2,6-dimethylphenyl)-3-morpholinon**

- ausgehend von 2-Fluoro-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol (Bartoli et al., J. Org. Chem.  
30 1975, 40, 872):  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 221 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 0.77$  min.

**IV-8. 4-(2,4-Diaminophenyl)-3-morpholinon**

ausgehend von 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzol:

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 208 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 0.60$  min.

**IV-9. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-methyl-3-morpholinon**

ausgehend von 2-Methyl-3-morpholinon (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967,  
10 79, 188):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 241 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 2.27$  min.

**IV-10. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-6-methyl-3-morpholinon**

15 ausgehend von 6-Methyl-3-morpholinon (EP 350 002):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 241 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 2.43$  min.

### Synthesebeispiele

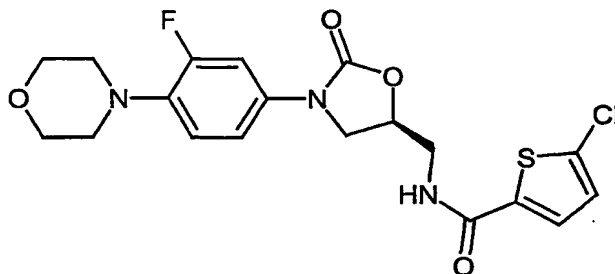
Die folgenden Beispiele 1 bis 13, 17 bis 19 und 36 bis 57 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A].

5

#### Beispiel 1

**Herstellung von 5-Chloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

10



15

(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBt) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39 g (0.53 ml, 3.05 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 2 g Kieselgel hinzu und dampft den Ansatz im Vakuum bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 0.412 g (61.5 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt (Smp.) von 197°C.

20

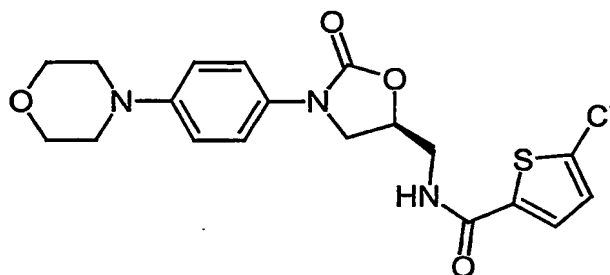
$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl-Muster;

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

5 **Beispiel 2**

**5-Chloro-N-[[*(5S)*-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**



10 wird analog aus Benzyl-4-morpholinophenylcarbammat über die Stufe des (*5S*)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-ons (siehe Beispiel 1) erhalten.

Smp.: 198°C;

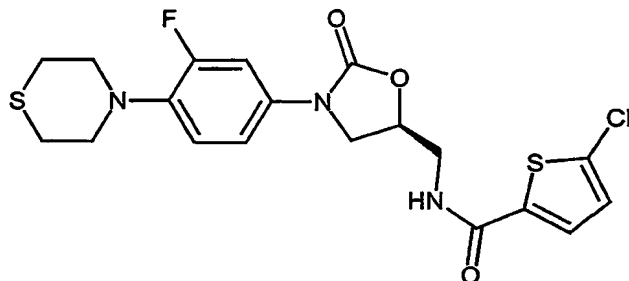
IC<sub>50</sub>-Wert = 43 nM;

15 R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

**Beispiel 3**

**5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

5



wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680) erhalten.

10

Smp.: 193°C;

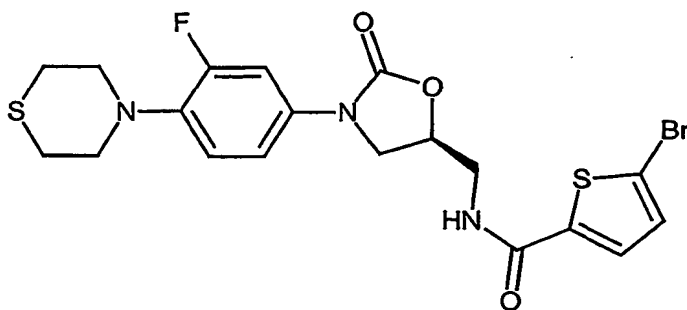
Ausbeute: 82 %;

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

**Beispiel 4**

15

**5-Brom-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



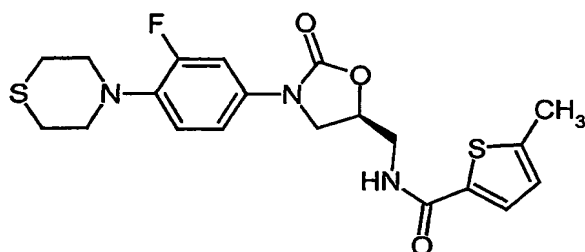
20

wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 200°C.

**Beispiel 5**

5 **N-((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid**



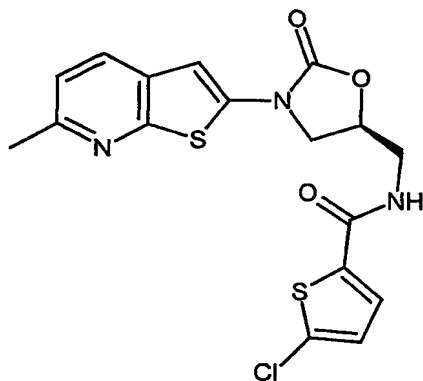
wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

10

**Beispiel 6**

15 **5-Chloro-N-(((5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid**



wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-785 200) erhalten.

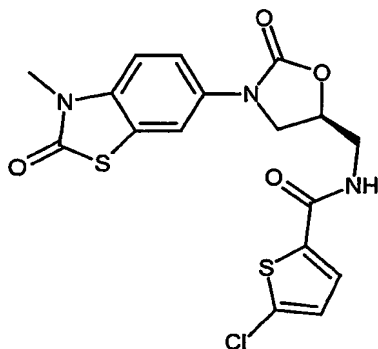
Smp.: 247°C.

20

**Beispiel 7**

**5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

5



wird analog aus 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP-A-738 726) erhalten.

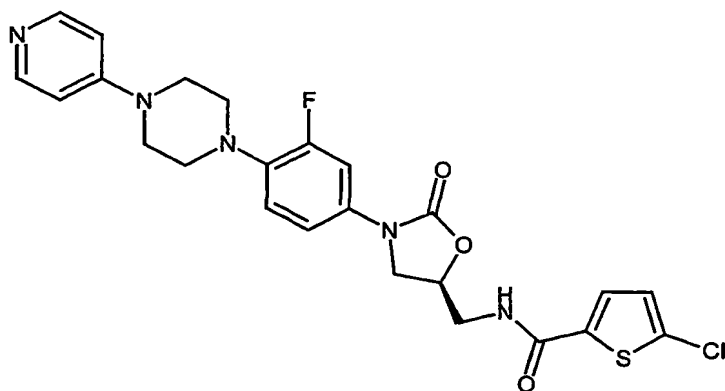
Smp.: 217°C.

10

**Beispiel 8**

**5-Chloro-N-[[[(5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

15



wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

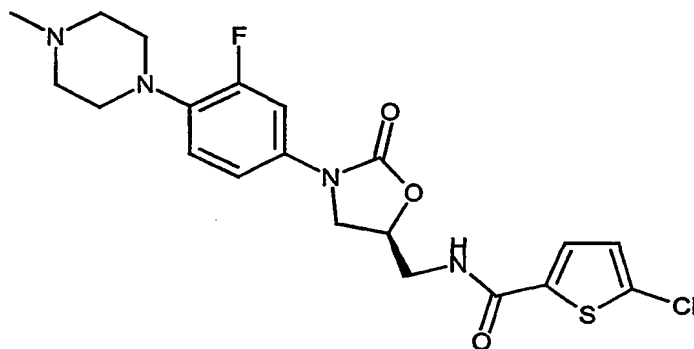
MS (ESI) 516 (M+H), Cl-Muster.

5

### **Beispiel 9**

**5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

10

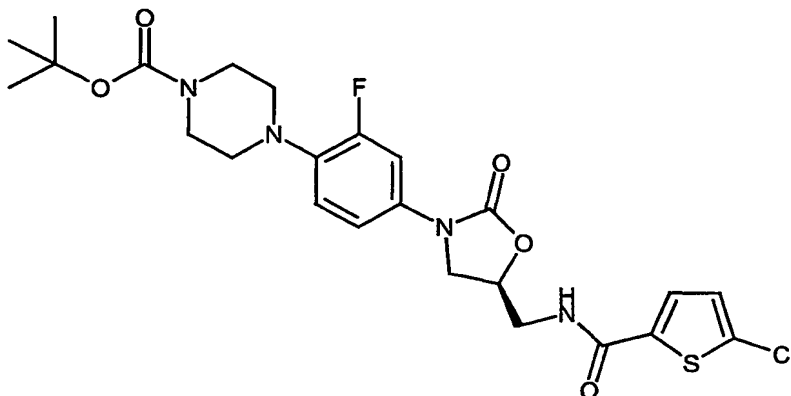


wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.

15

### **Beispiel 10**

**5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

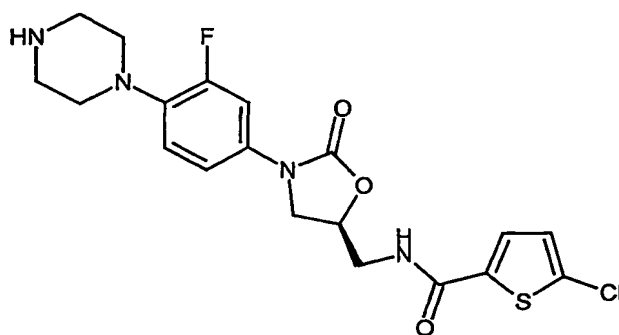


wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.

- 5 Smp.: 184°C;  
 $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

### **Beispiel 11**

- 10 **5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

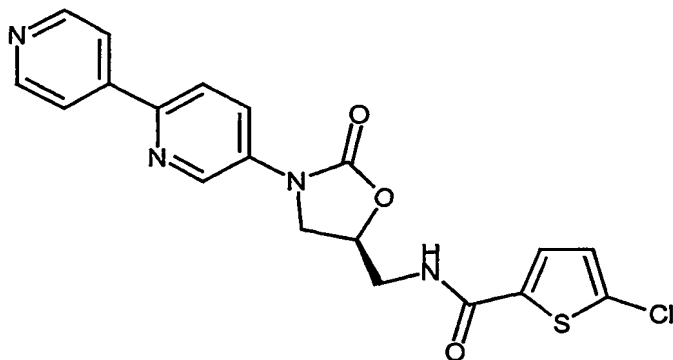


- 15 wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.  
 $IC_{50}$ -Wert = 140 nM;

<sup>1</sup>H-NMR [d<sub>6</sub>-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

5 **Beispiel 12**

**5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



10 wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-789 026) erhalten.

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

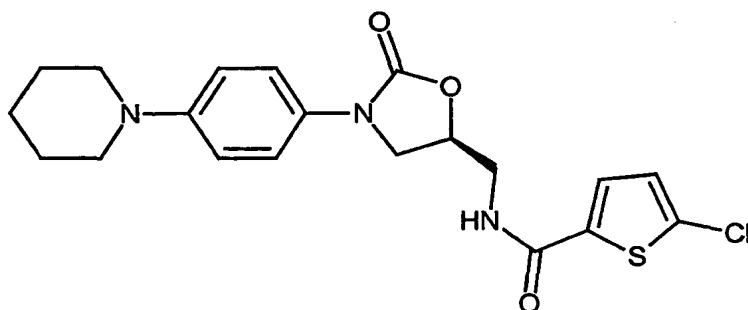
MS (ESI) 515 (M+H), Cl-Muster.

15

**Beispiel 13**

**5-Chloro-N-[[[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

20

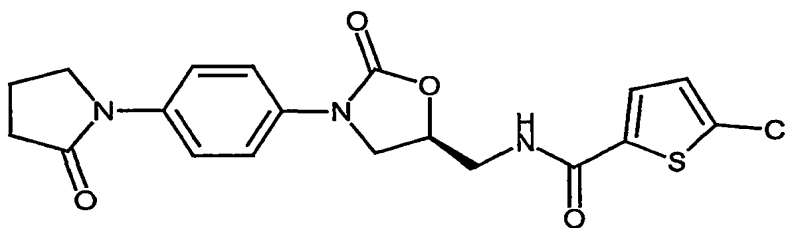


wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

- 5  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;  
Smp. 205°C.

### **Beispiel 17**

- 10 **5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



- 15 Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheschema (siehe S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, 39, 673) nach Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit *R*-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen
- 20

Wert  $IC_{50}$  = 4 nM auf (Testmethode für den  $IC_{50}$ -Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) „Messung der Faktor Xa-Hemmung“).

Smp.: 229°C;

$R_f$ -Wert ( $SiO_2$ , Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

5 MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215(52%), 145 (100%);

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

10

Die einzelnen Stufen der zuvor beschriebenen Synthese von Beispiel 17 mit den jeweiligen Vorstufen sind wie folgt:

15 4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit  $MgSO_4$  und verdampft  
20 das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbammat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

25 Man versetzt 1.47 g (16.66 mmol) Isoamylalkohol in 200 ml Tetrahydrofuran unter Argon bei -10°C tropfenweise mit 7.27 ml einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium (BuLi) in Hexan, wobei weitere 8 ml der BuLi-Lösung bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin notwendig waren. Man rührt 10 Minuten bei -10°C, kühlt auf -78°C ab und gibt langsam eine Lösung von 4.7 g (15.14 mmol) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbammat hinzu. Anschließend  
30 gibt man nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa 4 ml n-BuLi-

Lösung hinzu. Man rührt 10 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  und gibt 2.62 g (18.17 mmol) R-Glycidylbutyrat hinzu und rührt 30 Minuten bei  $-78^{\circ}\text{C}$  nach.

5 Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

10 Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von  $148^{\circ}\text{C}$  und einem  $R_f$ -Wert ( $\text{SiO}_2$ , Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

15 3.6 g (13.03 mmol) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und 2.9 g (28.67 mmol) Triethylamin werden in 160 ml Dichlormethan bei  $0^{\circ}\text{C}$  unter Rühren vorgelegt. Man gibt 1.79 g (15.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren hinzu und rührt 1.5 Stunden bei  $0^{\circ}\text{C}$  sowie 3 h bei Raumtemperatur.

20 Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g (14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei  $180^{\circ}\text{C}$   
25 gerührt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter  
30 Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-

1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBt) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N'-(3-Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

Man dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 3 ml DMSO und chromatographiert auf einer RP-MPLC mit Acetonitril/Wasser/0.5 % TFA-Gradienten. Aus den passenden Fraktionen dampft man den Acetonitrilanteil ab und saugt die ausgefallene Verbindung ab. Man erhält 0.19 g (39 % d. Th.) der Zielverbindung.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

#### **Beispiel 18**

**5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

Analog zu Beispiel 17 erhält man aus 4-Pyrrolidin-1-yl-anilin (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) die Verbindung 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

IC<sub>50</sub>=40 nM;

Smp.: 216°C;

R<sub>f</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

**Beispiel 19**

5     **5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

Analog erhält man aus N,N-Diethylphenyl-1,4-diamin (US-A-2 811 555; 1955) die Verbindung 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid.

10     IC<sub>50</sub>=270 nM;

Smp.: 181°C;

R<sub>f</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

**Beispiel 36**

15     **5-Chloro-N-({(5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 2-Methyl-4-(4-morpholinyl)anilin (J.E.LuValle *et al. J.Am.Chem.Soc.* 1948, 70, 2223):

20     MS (ESI): m/z (%) = 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.77 (98).

IC<sub>50</sub>: 1.26 µM

**Beispiel 37**

25     **5-Chloro-N-({(5S)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 3-Chloro-4-(4-morpholinyl)anilin (H.R.Snyder *et al. J.Pharm.Sci.* 1977, 66, 1204):

30     MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl<sub>2</sub>-Muster;

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.31 (100).

IC<sub>50</sub>: 33 nM

**Beispiel 38**

**5-Chloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(4-Morpholinylsulfonyl)anilin (Adams *et al. J.Am.Chem.Soc.* 1939, 61, 2342):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 486 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.07 (100).

IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

**Beispiel 39**

**5-Chloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(1-azetidinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 473 ( $[M+NH_4]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.10 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.84  $\mu$ M

**Beispiel 40**

**5-Chloro-*N*-[({(5*S*)-3-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

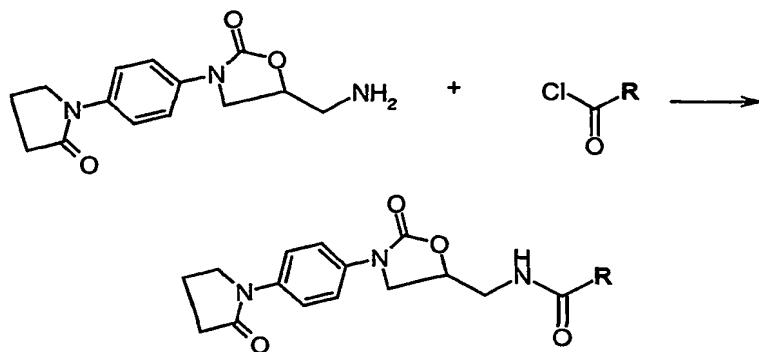
ausgehend von 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* 1997, 40, 1619):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 444 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.22 (100).

IC<sub>50</sub>: 90 nM

**Allgemeine Methode zur Acylierung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit Carbonsäurechloriden.**



5

Zu dem entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) wird unter Argon bei Raumtemperatur eine ca. 0.1 molare Lösung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus Beispiel 45) (1.0 eq.) und absolutem Pyridin (ca. 6 eq) in absolutem Dichlormethan getropft. Die Mischung wird ca. 4 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor ca. 5.5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, nach Verdünnen mit Dichlormethan/DMF (3:1) filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/DMF gewaschen) und das Filtrat eingengt. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

15

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

**Beispiel 41**

***N*-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophen-carboxamid**

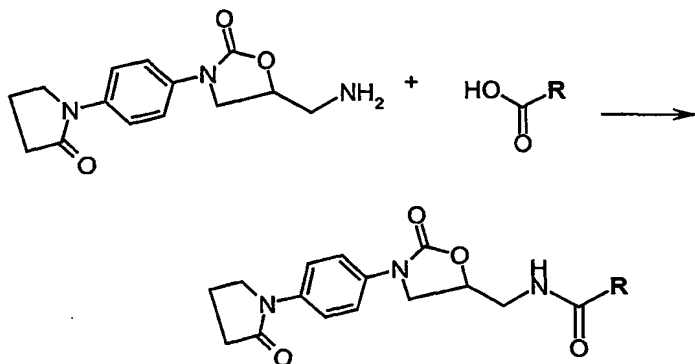
LC-MS (Methode 6):  $m/z$  (%) = 386 (M+H, 100);

LC-MS:  $rt$  (%) = 3.04 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

25

**Allgemeine Methode zur Darstellung von Acylderivaten ausgehend von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und Carbonsäuren**



5

Zu 2.9 eq. harzgebundenem Carbodiimid (PS-Carbodiimid, Argonaut Technologies) werden entsprechende Carbonsäure (ca. 2 eq) und eine Mischung aus absolutem Dichlormethan/DMF (ca. 9:1) gegeben. Nach ca. 15 min leichtem Schütteln bei Raumtemperatur wird 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus Beispiel 45) (1.0 eq.) hinzugesetzt und die Mischung über Nacht geschüttelt, bevor vom Harz abfiltriert (nachgewaschen mit Dichlormethan) und das Filtrat eingeeengt wird. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

15 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 42**

20 **5-Methyl-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

LC-MS: m/z (%) = 400 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.23 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.16 µM

**Beispiel 43****5-Bromo-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

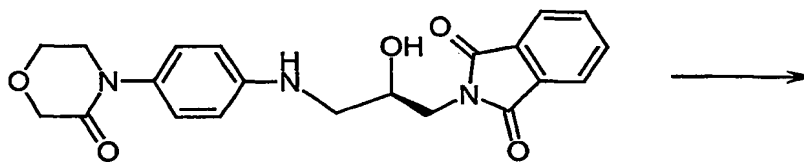
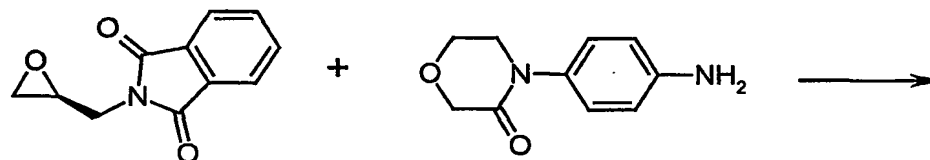
5 LC-MS : m/z (%) = 466 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.48 (78).

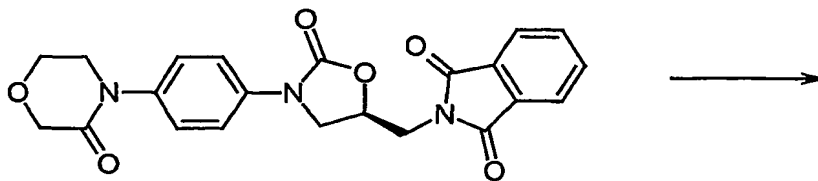
IC<sub>50</sub>: 0.014  $\mu$ M

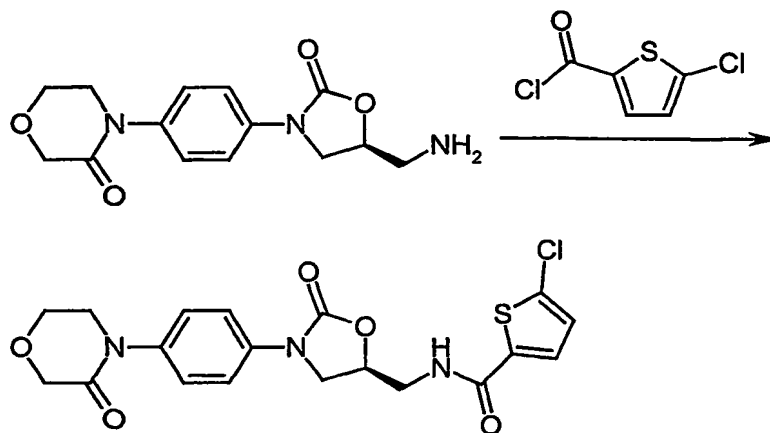
**Beispiel 44**

10

**5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

15





**a) 2-((2R)-2-Hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-1H-indol-1,3(2H)-dion:**

Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-indol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingedunstet und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-indol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 418 ( $[M+Na]^+$ , 84), 396 ( $[M+H]^+$ , 93);

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.34 (100).

**b) 2-(((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion:**

5 Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für 12 h gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 h bei 60°C  
10 gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 422 ( $[M+H]^+$ , 100);

15 HPLC (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.37 (100).

**c) 5-Chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid:**

20 Zu einer Suspension des Oxazolidinons (4.45 g, 10.6 mmol) in Ethanol (102 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise Methylamin (40%ig in Wasser, 10.2 ml, 0.142 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 h refluxiert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

25

Zu einer Lösung des Amins in Pyridin (90 ml) wird unter Argon bei 0°C 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid (2.29 g, 12.7 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige  
30 Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das gewünschte

Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.92 g, 86 % der Theorie.

Smp: 232-233°C;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

MS (ESI): *m/z* (%) = 436 ([*M*+*H*]<sup>+</sup>, 100, Cl-Muster);

HPLC (Methode 2): *rt* (%) = 3.60 (100);

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC<sub>50</sub>: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

#### 15 **Beispiel 45**

**5-Methyl-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): *m/z* (%) = 831 ([2*M*+*H*]<sup>+</sup>, 100), 416 ([*M*+*H*]<sup>+</sup>, 66);

20 HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 3.65 (100).

IC<sub>50</sub>: 4.2 nM

#### **Beispiel 46**

25 **5-Bromo-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

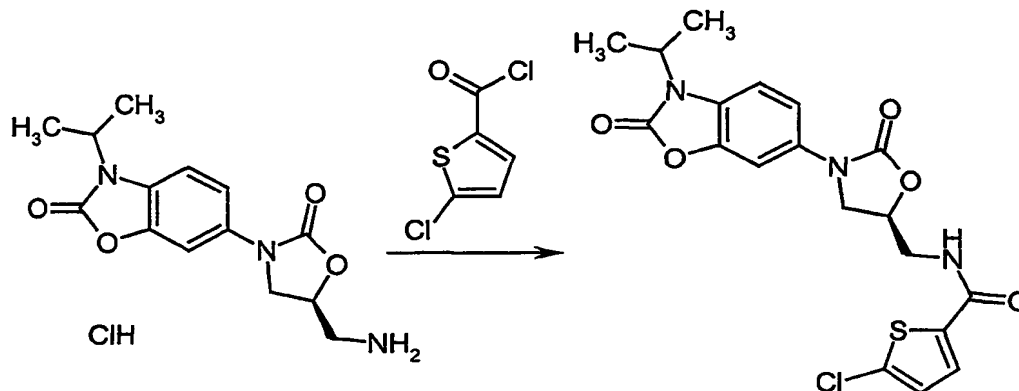
MS (ESI): *m/z* (%) = 480 ([*M*+*H*]<sup>+</sup>, 100, Br-Muster);

HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 3.87 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.3 nM

**Beispiel 47****5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

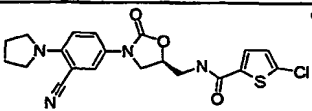
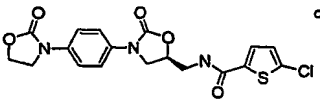
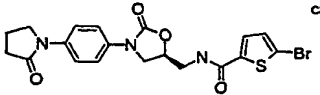
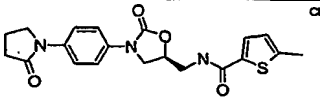
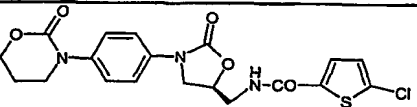
5



- 200 mg (0.61 mmol) 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 738726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend eingeeengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 50/1 bis 20/1) isoliert. Es werden 115 mg (43% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten. MS (ESI):  $m/z$  (%) = 436 (M+H, 100);
- HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.78 min.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

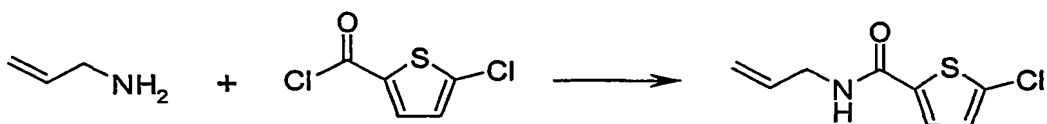
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] <sup>+</sup> , 100), Cl- Muster	0,74

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
54	 <p>aus 5-Amino-2-pyrrolidino- benzonitril (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)</p>	221	0,13
55	 <p>aus 3-(4-Amino-phenyl)- oxazolidin-2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)</p>	256	0,04
56		218	0,004
57		226	0,58
58		228-230	

Die folgenden Beispiele 20 bis 30 und 58 bis 139 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [B], wobei die Beispiele 20 und 21 die Darstellung von Vorstufen beschreiben.

5 **Beispiel 20**

**Darstellung von *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



10

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.63 ml (35 mmol) Allylamin in 14.2 ml absolutem Pyridin und 14.2 ml absolutem THF wird 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (7.61 g, 42 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt.

15

Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

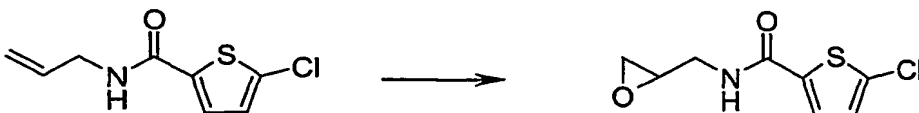
MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 219 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 202 (M+H, 32);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.96 min (98.9).

20

**Beispiel 21**

**Darstellung von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid**



25

Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca.

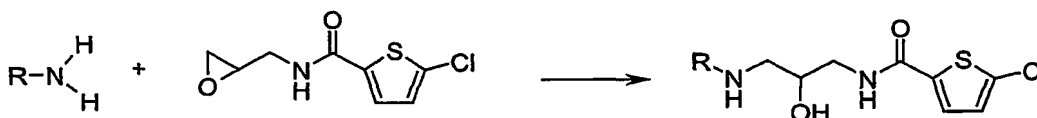
60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 253 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 218 (M+H, 80);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.69 min (ca. 80).

**Allgemeine Methode zu Darstellung von substituierten *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid**



Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.5 bis 2.5 eq.) in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen oder Ethanol, Ethanol-Wasser Gemischen (ca. 0.3 bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis zu 80°C portionsweise 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 2 bis 6 Stunden gerührt, bevor eingeeengt wird. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan-Essigester-Gemische, Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 22**

5     ***N*-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 325 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.87 min (97.9).

**Beispiel 23**

10

**5-Chloro-*N*-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 4.04 min (100).

15     **Beispiel 24**

**5-Chloro-*N*-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.12 min (100).

20

**Beispiel 25**

**5-Chloro-*N*-{3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 350 (M+H, 100);

25     HPLC (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.60 min (95.4).

**Beispiel 26****5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 350 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.76 min (94.2).

**Beispiel 58**

- 10 ***tert*-Butyl-4-[(3-[[[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbamate**

Ausgehend von *tert*-Butyl-4-aminobenzylcarbamate (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 1997; 1921-1926):

- 15 MS (ES-pos):  $m/z$  (%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg):  $m/z$  (%) = 438 (M-H, 100);  
HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.08 (100).

**Beispiel 59**

- 20 ***tert*-Butyl-4-[(3-[[[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl]amino]-phenyl-carbamate**

Ausgehend von *N-tert*.-Butyloxycarbonyl-1,4-phenyldiamin:

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);  
25 HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.06 (100).

**Beispiel 60**

- 30 ***tert*-Butyl-2-hydroxy-3-{[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino}propyl-carbamate**

Ausgehend von 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinon (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; 1955; 596; 204):

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.57 (97).

5

### **Beispiel 61**

**5-Chloro-N-(3-{[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

10

800 mg (3.8 mmol) 4-(4-amino-2-fluorophenyl)-3-morpholinon und 700 mg (3.22 mmol) 5-chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid werden in 15 ml Ethanol und 1 ml Wasser 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Man dampft im Vakuum ein, saugt von ausgefallenen Kristallen nach Behandeln mit Essigester ab und erhält durch Chromatographie der Mutterlauge 276 mg (17 % d. Th.) der Zielverbindung.

15

R<sub>f</sub> (Essigester): 0.25.

### **Beispiel 62**

20

**(N-(3-Anilino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Anilin:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 311 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.79 (100).

25

### **Beispiel 63**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

30

ausgehend von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon:

MS (ESI): m/z (%) = 410 ([M+H]<sup>+</sup>, 50), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.58 (100).

**Beispiel 64**

5     ***N*-[3-({4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-cyclopropylacetamid:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.77 (100).

10

**Beispiel 65**

***N*-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

15     ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-methylacetamid:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 382 ( $M+H$ , 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.31 min.

**Beispiel 66**

20

**5-Chloro-*N*-(2-hydroxy-3-{{4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)anilin (Bouchet et al.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 1974; 449):

25     MS (ESI):  $m/z$  (%) = 378 ( $M+H$ , 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

**Beispiel 67**

**Tert.-butyl 1-{4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-2-hydroxypropyl)-amino]phenyl}-L-prolinat**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 480 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.40 min.

**Beispiel 68**

- 10 **1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-2-hydroxypropyl)amino]phenyl}-4-piperidincarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 437 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.39 min.

- 15 **Beispiel 69**

**1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-2-hydroxypropyl)-amino]phenyl}-3-piperidincarboxamid**

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 437 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.43 min.

**Beispiel 70**

- 25 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{[4-(4-oxo-1-piperidiny)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.43 min.

**Beispiel 71**

**1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-2-hydroxypropyl)amino]phenyl}-L-prolinamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 423 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.51 min.

**Beispiel 72**

- 10 **5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidiny]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.43 min.

- 15 **Beispiel 73**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidiny]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.49 min.

**Beispiel 74**

**Ethyl-1-{4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-2-hydroxypropyl)-amino]phenyl}-2-piperidincarboxylat**

- 25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 466 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.02 min.

**Beispiel 75**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidiny]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 410 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.48 min.

**Beispiel 76**

10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 437 (M+H, 100).

HPLC (Methode 5):  $rt$  = 1.74 min.

15 **Beispiel 77**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{[4-(1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 448 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.30 min.

**Beispiel 78**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

25

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 462 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.50 min.

**Beispiel 79**

**5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 444 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.26 min.

**Beispiel 80**

- 10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 478 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.37 min.

- 15 **Beispiel 81**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.86 min.

**Beispiel 82**

- 25 **5-Chloro-N-(3-{{3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 435 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.10 min.

**Beispiel 83****5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(1-pyrrolidiny]phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 414 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

**Beispiel 84**

- 10 **5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny]phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 428 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

- 15 **Beispiel 85**

**5-Chloro-N-(3-{{[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholiny]phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

- MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min.

**Beispiel 86**

- 25 **N-(3-{{[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholiny]phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 439 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

**Beispiel 87****5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 426 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.32 min.

**Beispiel 88**

- 10 **N-(3-{{3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 438 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.46 min.

- 15 **Beispiel 89**

**N-(3-{{3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 425 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.45 min.

**Beispiel 90**

- 25 **5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 458 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.44 min.

**Beispiel 91****5-Chloro-N-(3-{[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 458 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.48 min.

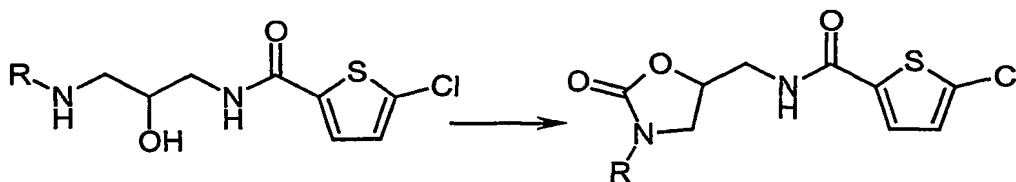
**Beispiel 91a**

- 10 **5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid**

Ausgehend von 4-(4-Amino-benzyl)-3-morpholinon (Surrey et al.; J. Amer. Chem. Soc. ; 77; 1955; 633):

- 15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.66 min.

- 20 **Allgemeine Methode zu Darstellung von 3-substituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten**



- 25 Zu einer Lösung von substituiertem N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimidazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgenequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei

erhöhter Temperatur (bis zu 70°C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

5 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 27**

*N*-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid

10 MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.33 min (100).

**Beispiel 28**

15 **5-Chloro-N-[[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.13 min (100).

20 **Beispiel 29**

**5-Chloro-N-({3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

25 HPLC (Methode 4): rt = 4.12 min

**Beispiel 30****5-Chloro-N-({3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 376 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 4.17 min

**Beispiel 92**

- 10 ***tert*-Butyl-4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzylcarbamate**

ausgehend von Beispiel 58:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.51 (98.5).

15

**Beispiel 93*****tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenylcarbamate**

- 20 ausgehend von Beispiel 59:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.41 (100).

**Beispiel 94**

25

***tert*-Butyl-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methylcarbamate**

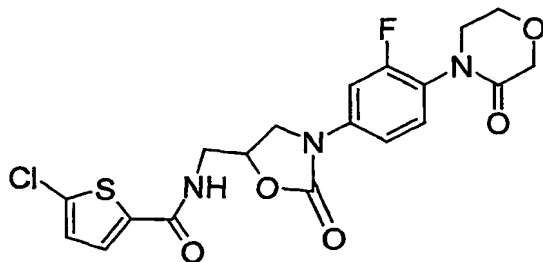
ausgehend von Beispiel 60:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 393 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

- 30 HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.97 (100).

**Beispiel 95****5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

5



260 mg (0.608 mmol) 5-Chloro-N-(3-{[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 61), 197 mg (1.22 mmol) Carbonylimidazol und 7 mg Dimethylaminopyridin werden in 20 ml Dioxan 5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Anschließend gibt man 20 ml Acetonitril hinzu und rührt in einem Mikrowellenofen in einem geschlossenen Behälter 30 Minuten lang bei 180°C. Die Lösung wird einrotiert und auf einer RP-HPLC Säule chromatographiert. Man erhält 53 mg (19% d.Th.) der Zielverbindung.

15

*NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):*  $\delta$  = 3.6-3.7 (m, 4H), 3.85 (dd, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, thiophen), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t, 1H, CONH).

20

**Beispiel 96**

**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**  
ausgehend von Beispiel 62:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 359 ( $[M+Na]^+$ , 71), 337 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

25

HPLC (Methode 3):  $r_t$  (%) = 4.39 (100).

IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M



**Beispiel 100**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

**Beispiel 101**

- 10 **Tert.-butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinat**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 5.13 min.

- 15 **Beispiel 102**

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-4-piperidincarboxamid**

- MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

**Beispiel 103**

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-piperidincarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.67 min.

**Beispiel 104**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H<sub>2</sub>O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);

HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

**Beispiel 105**

10

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinamid**

MS (ESI): m/z (%) = 449 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.54 min.

15

**Beispiel 106**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidiny]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (Methode 5): rt = 2.53 min.

**Beispiel 107**

25 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidiny]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (Methode 5): rt = 2.32 min.

**Beispiel 108**

**Ethyl 1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-piperidincarboxylat**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 492 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 5): rt = 4.35 min.

**Beispiel 109**

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min.

- 15 **Beispiel 110**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

- MS (ESI): m/z (%) = 474 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

**Beispiel 111**

**5-Chloro-N-({3-[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

**Beispiel 112**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)]-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 488 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.64 min.

**Beispiel 113**

10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 470 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.41 min.

15 **Beispiel 114**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 504 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.55 min.

**Beispiel 115**

25 **5-Chloro-N-({3-[3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.23 min.

**Beispiel 116**

**5-Chloro-N-({3-[3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 461 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.27 min.

**Beispiel 117**

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 440 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.72 min.

- 15 **Beispiel 118**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 454 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.49 min.

**Beispiel 119**

- 25 **5-Chloro-N-({3-[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 464 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.39 min.

**Beispiel 120**

**N-({3-[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 465 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.07 min.

**Beispiel 121**

10 **5-Chloro-N-({3-[3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 452 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.86 min.

15 **Beispiel 122**

**N-({3-[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 464 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.52 min.

**Beispiel 123**

25 **N-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 451 (M+H, 100);

HPLC (Methode 6):  $rt$  = 3.16 min.

**Beispiel 124**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

**Beispiel 125**

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.63 min.

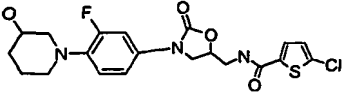
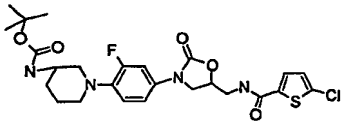
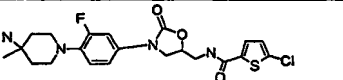

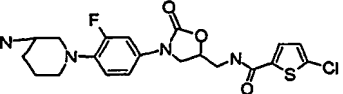

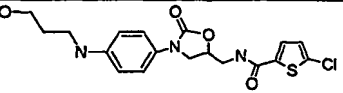
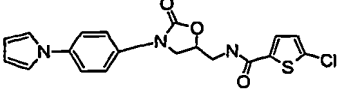
- 15 **Beispiel 125a**

**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4): rt = 3.25 min.

Über den Weg der Epoxidöffnung mit einem Amin und anschließende Cyclisierung zum entsprechenden Oxazolidinon wurden darüber hinaus die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062

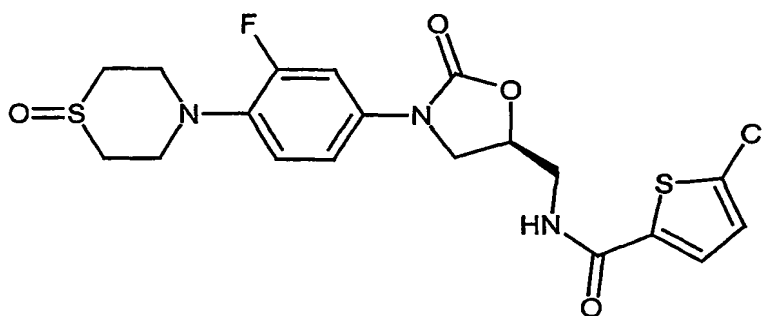
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
134	 <p>aus 1-(4-Amino-phenyl)- piperidin-3-ol (Tong, L.K.J. et al.; J. Amer. Chem. Soc 1960; 82, 1988).</p>	207	0,48
135		202	1,1
136	 	239	1,2
137	 	219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

Die folgenden Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Oxidationsverfahrensschritt.

#### **Beispiel 14**

5

**5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]<sup>4</sup>,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



10

5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung von Natriumperiodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und rührt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperiodat wird nochmals über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt anschließend den Ansatz mit 50 ml Wasser und saugt das unlösliche Produkt ab. Man erhält nach Waschen mit Wasser und Trocknen 60 mg (58 % d. Th.) Kristalle.

15

Smp.: 257°C;

20

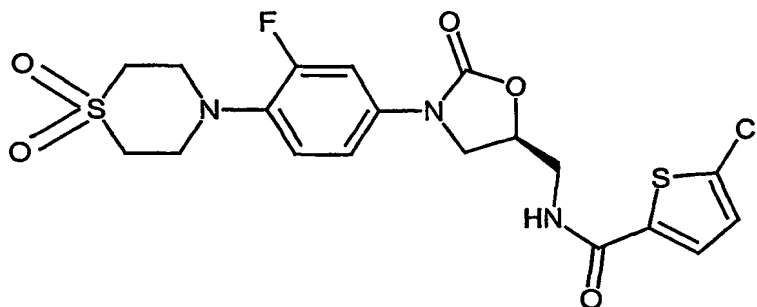
R<sub>f</sub> (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

IC<sub>50</sub>-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 15****Darstellung von 5-Chloro-N-({(5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]<sup>6</sup>,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

5



Man versetzt 5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5 %igen Lösung von Osmiumtetroxid in 2-Methyl-2-propanol. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und gibt nochmals 40 mg NMO hinzu. Nachdem eine weitere Nacht gerührt wurde, gibt man den Ansatz in 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.

Smp.: 238°C;  
R<sub>f</sub> (Toluol/Essigester 1:1) = 0.14 (Edukt = 0.46);  
IC<sub>50</sub>-Wert = 210 nM;  
MS (DCI): 505 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

20

**Beispiel 16****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid N-oxid**

5 wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.

MS (ESI): 456 (M+H, 21%, Cl-Muster), 439 (100%).

10 Die folgenden Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 beziehen sich auf den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Amidinierungsverfahrensschritt.

**Allgemeine Methode zur Darstellung von Amidinen und Amidinderivaten ausgehend von cyanomethylphenylsubstituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid Derivaten**

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

25 Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01-0.1 mol/l) und mit Methyljodid (40 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt und dann im Vakuum eingeengt.

Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung

gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

5 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 31:**

10 **N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

**Beispiel 32:**

15

**5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

20

**Beispiel 33:**

**5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

25

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.70 min

**Beispiel 34:**

**5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 447 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.82 min

**Beispiel 35:**

- 10 **N-({3-[3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 393 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.60 min

- 15 **Beispiel 140**

**5-Chloro-N-({3-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 419 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.65 min

**Beispiel 141**

- 25 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.65 min

**Beispiel 142**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 461 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.83 min

**Beispiel 143**

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 447 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.76 min

- 15 **Beispiel 144**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 461 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.89 min

**Beispiel 145**

- 25 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 475 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.79 min

**Beispiel 146**

**N-({3-[4-(2-Anilino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 469 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.83 min

**Beispiel 147**

10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 470 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.84 min

15 Die folgenden Beispiele 148 bis 151 beziehen sich auf die Abspaltung von Boc-Aminoschutzgruppen:

**Allgemeine Methode zur Abspaltung von Boc-Schutzgruppen (*tert*-Butyloxycarbonyl):**

20



25

Zu einer eisgekühlten Lösung einer *tert*-Butyloxycarbonyl- (Boc) geschützten Verbindung in Chloroform oder Dichlormethan (ca. 0.1 bis 0.3 mol/l) wird wässrige Tri-  
fluoressigsäure (TFA, ca. 90 %) getropft. Nach ca. 15 min wird die Eiskühlung ent-  
fernt und die Mischung ca. 2-3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung ein-  
geengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan  
oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogen-  
carbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird  
30 mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wenig Magnesiumsulfat

getrocknet und konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung durch Kristallisation aus Ether oder Ether/Dichlormethan-Gemischen.

Auf analoge Weise wurden aus den entsprechen Boc-geschützten Vorläufern hergestellt:

#### **Beispiel 148**

***N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 92:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 349 (M-NH<sub>2</sub>, 25), 305 (100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.68 (98).

IC<sub>50</sub>: 2.2  $\mu$ M

#### **Beispiel 149**

***N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 93:

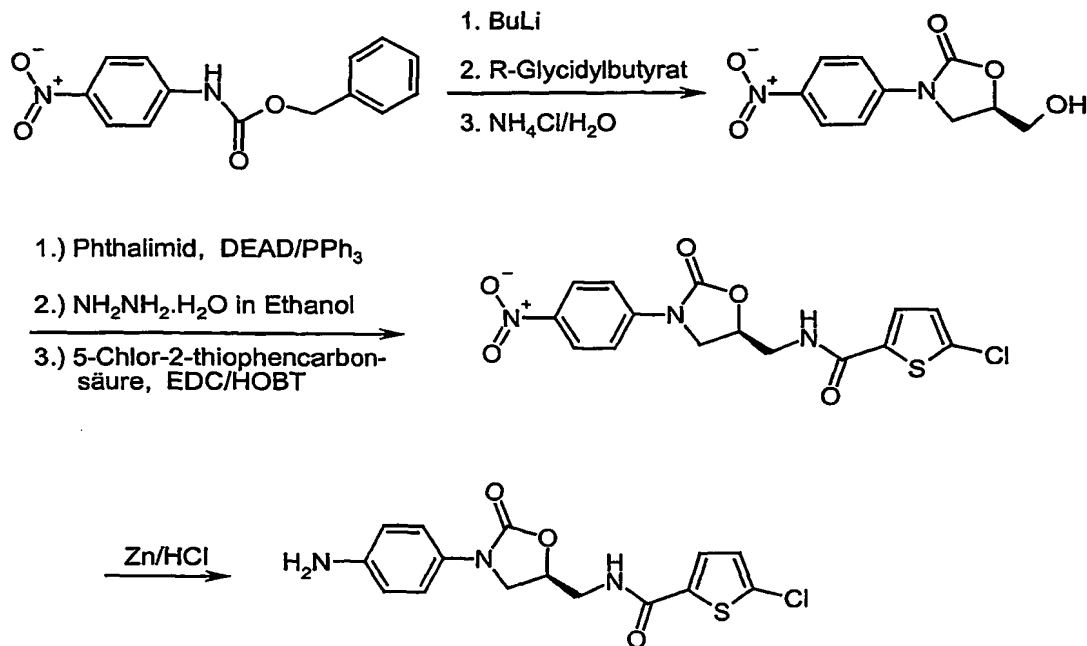
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 352 (M+H, 25);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.50 (100).

IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

Eine enantiomerenreine Alternativsynthese dieser Verbindung ist im folgenden Schema dargestellt (vgl. auch Delalande S.A., DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):

- 121 -

**Beispiel 150**

5 **5-Chloro-N-({3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 152:

MS (ES-pos): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.56 (97).

10 IC<sub>50</sub>: 2 µM

**Beispiel 151**

15 **5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

ausgehend von Beispiel 60:

MS (ESI): m/z (%) = 276 (M+H, 100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 2.99 (100).

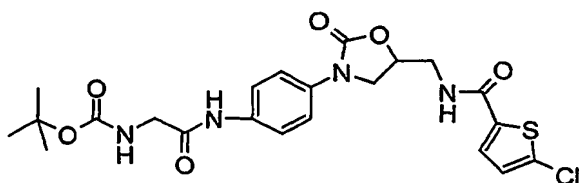
IC<sub>50</sub>: 2 µM

Die folgenden Beispiele 152 bis 166 beziehen sich auf die Aminogruppenderivatisierung von Anilin- oder Benzylamin-substituierten Oxazolidinonen mit verschiedenen Reagenzien:

5 **Beispiel 152**

**5-Chloro-*N*-({3-[4-(*N*-*tert*.-butyloxycarbonyl-glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

10



15

Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBt (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H<sub>2</sub>O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 ml DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Wasser verdünnt wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 894 mg (79.7 % der Theorie);

20

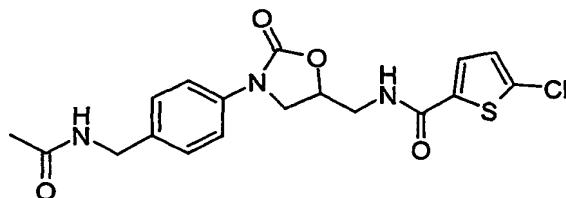
MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 526 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.17 (97).

**Beispiel 153**

25

***N*-[3-{4-[(Acetylamino)methyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



Eine Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.5 ml absolutem THF und 1.0 ml absolutem Dichlormethan, 0.02 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C mit Acetanhydrid (0.015 ml, 0.164 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusetzen von Ether und Kristallisation wird das Produkt gewonnen. Ausbeute: 30 mg (87 % der Theorie),

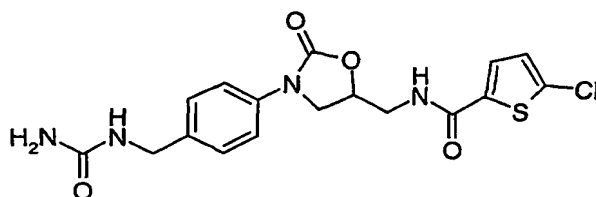
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.78 (97).

IC<sub>50</sub>: 0.6 µM

#### **Beispiel 154**

*N*-{[3-(4-({[(Aminocarbonyl)amino]methyl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid



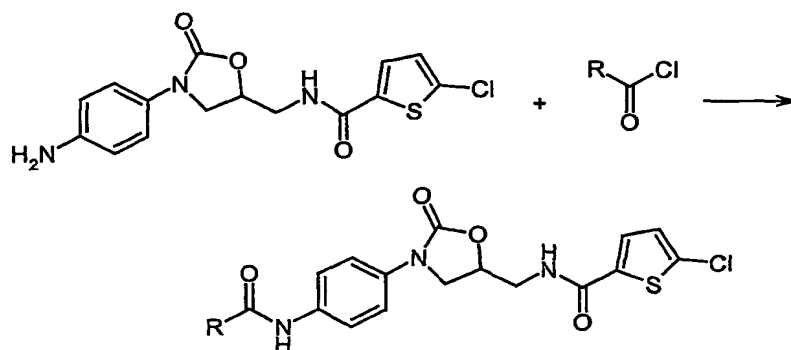
Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz von Ether das Produkt durch Filtration gewonnen wird. Ausbeute: 21.1 mg (52 % der Theorie),

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.67 (83).

IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

- 5 **Allgemeine Methode zur Acylierung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid mit Carbonsäurechloriden:**



- Unter Argon wird zu entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) eine ca. 0.1 molare Lösung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) (1.0 eq.) in absolutem Dichlormethan/Pyridin (19:1) getropft. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor mit ca. 5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 2 ml absolutem Dichlormethan versetzt wird. Nach 1 h leichtem Rühren, wird abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung der Produkte durch präparative RP-HPLC.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

### **Beispiel 155**

- 20 ***N*-{[3-[4-(Acetylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**
- LC-MS:  $m/z$  (%) = 394 (M+H, 100);
- LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.25 (100).
- 25 IC<sub>50</sub>: 1.2  $\mu$ M

**Beispiel 156**

5      **5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-{4-[(2-thienylcarbonyl)amino]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

LC-MS:  $m/z$  (%) = 462 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.87 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

10      **Beispiel 157**

**5-Chloro-*N*-[(3-{4-[(methoxyacetyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl]-2-thiophencarboxamid**

LC-MS:  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);

15      LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.39 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.73  $\mu$ M

**Beispiel 158**

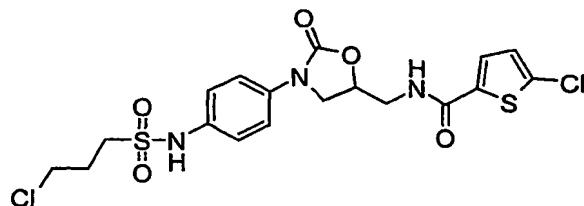
20      ***N*-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid**

LC-MS:  $m/z$  (%) = 475 (M+H, 100).

IC<sub>50</sub>: 0.46  $\mu$ M

25      **Beispiel 159**

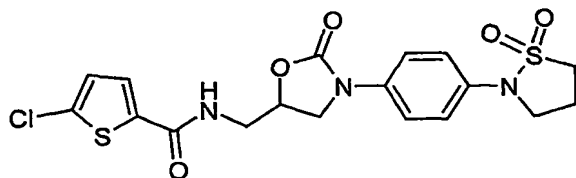
**5-Chloro-*N*-{[3-(4-{[(3-chloropropyl)sulfonyl]amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**



- 5 Zu einer eisgekühlten Lösung von 26.4 mg (0.15 mmol) 3-Chloro-1-propansulfon-  
säurechlorid und 0.03 ml (0.2 mmol) Triethylamin in 3.5 ml absolutem Dichlor-  
methan werden 35 mg (0.1 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-  
yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Nach 30  
min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur  
gerührt, bevor 150 mg (ca. 5.5 eq) PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und  
0.5 ml Dichlormethan zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt,  
10 filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/Methanol nachgewaschen) und das Filtrat  
eingeengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6  
mg (40 % der Theorie),  
LC-MS:  $m/z$  (%) = 492 (M+H, 100);  
LC-MS (Methode 5):  $rt$  (%) = 3.82 (91).  
15  $IC_{50}$ : 1.7  $\mu$ M

### **Beispiel 160**

- 20 **5-Chloro-*N*-({3-[4-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-  
5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

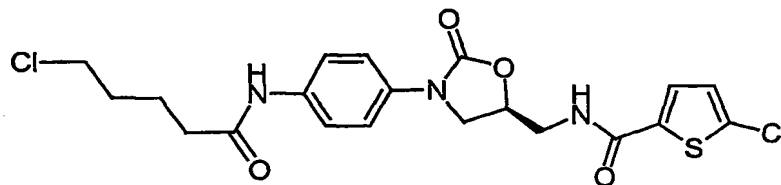


- 25 Eine Mischung aus 13.5 mg (0.027 mmol) 5-Chloro-*N*-{[3-(4-{[(3-chloropropyl)sul-  
fonyl]amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophen-carboxamid

(aus Beispiel 159) und 7.6 mg (0.055 mmol) Kaliumcarbonat in 0.2 ml DMF wird 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie),  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);  
LC-MS (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.81 (90).  
IC<sub>50</sub>: 0.14 µM

### 10 Beispiel 161

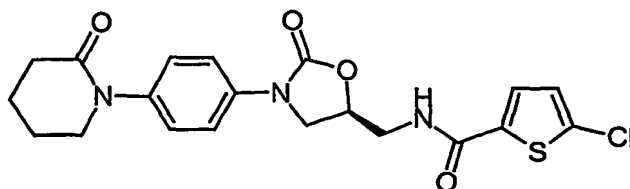
**5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



0.5 g (1.29 mmol) N-{{{(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) werden in 27 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 g (1.29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel mit einem Toluol/Essigester=1:1 -> Essigester-Gradienten. Man erhält 315 mg (52% d.Th.) eines Feststoffs.  
Smp.: 211°C.

### 25 Beispiel 162

**5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**



Man gibt unter inerten Bedingungen zu 5 ml DMSO 30 mg 60-proz. NaH in  
 5 Paraffinöl und erwärmt 30 min lang auf 75°C bis zur Beendigung der Gasentwick-  
 lung. Anschließend tropft man eine Lösung von 290 mg (0.617 mmol) 5-Chloro-N-  
 [((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-  
 2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 161) in 5 ml Methylenchlorid hinzu und rührt  
 über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird abgebrochen und das Gemisch in  
 10 100 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die eingedampfte organische  
 Phase wird auf einer RP-8 Säule chromatographiert und mit Acetonitril/Wasser  
 eluiert. Man erhält 20 mg (7.5% d.Th.) der Zielverbindung.

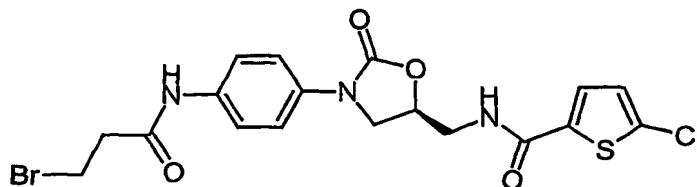
Smp.: 205°C;

*NMR* (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.85 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.85  
 15 (m, 1H), 4.2 (t, 1H), 4.82 (m, 1H), 7.18 (d, 1H, thiophen), 7.26 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 2.68  
 (d, 1H, thiophen), 9.0 (t, 1H, CONH).

IC<sub>50</sub>: 2.8 nM

### Beispiel 163

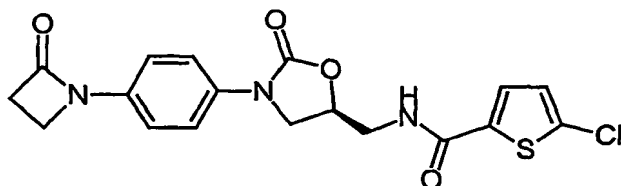
5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazoli-  
 20 din-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



25 wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

**Beispiel 164**

5 **5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**



10 wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Bromopropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

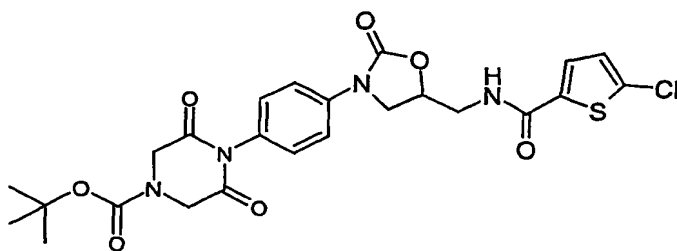
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 406 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster.

IC<sub>50</sub>: 380 nM

**Beispiel 165**

15

***tert*-Butyl 4-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dioxo-1-piperazincarboxylat**



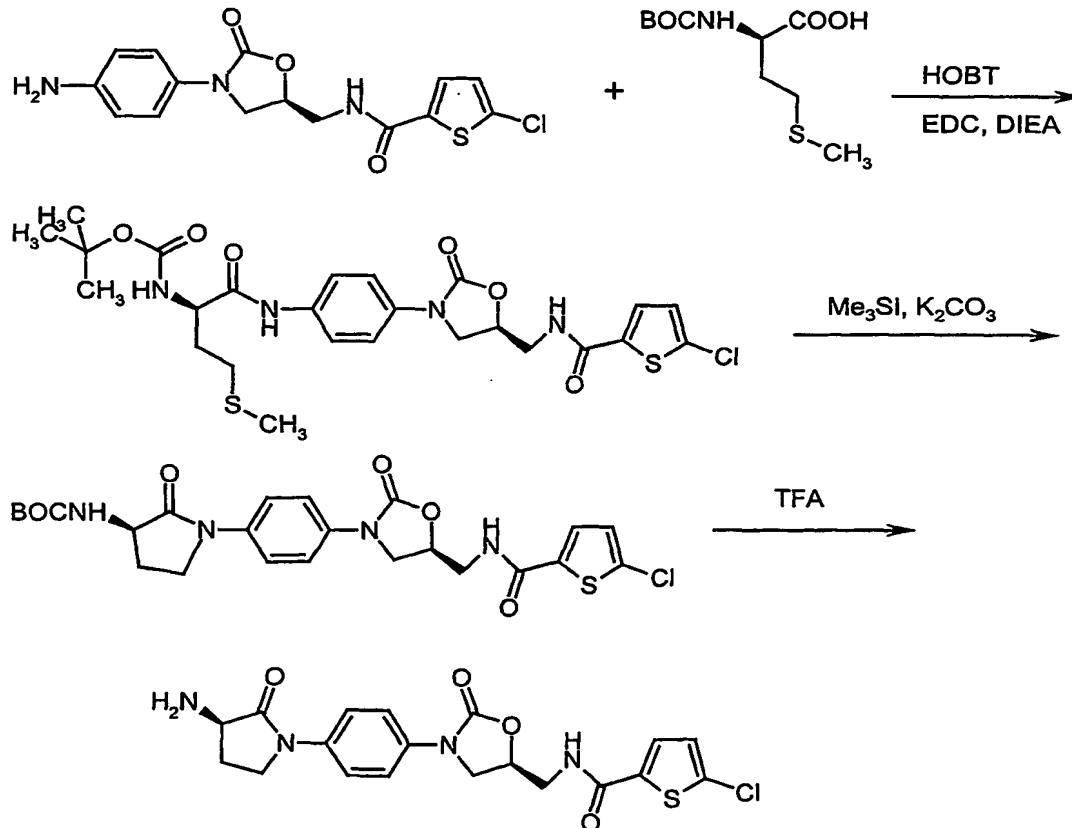
20

Zu einer Lösung von 199 mg (0.85 mmol) Boc-Iminodiessigsäure, 300 mg (2.2 mmol) HOBT, 0.66 ml (6 mmol) *N*-Methylmorpholin und 647 mg (1.7 mmol) HBTU werden 300 mg (0.85 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid in 6 ml einer Mischung aus DMF

und Dichlormethan (1:1) gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor nach Verdünnen mit Dichlormethan mit Wasser, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29 % der Theorie); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100); HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.39 (90). IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

### Beispiel 166

**N-(((5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat**



**N2-(tert-Butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid**

5 429 mg (1.72 mmol) N-BOC-D-Methionin, 605 mg (1.72 mmol) N-[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid, und 527 mg (3.44 mmol) HOBt-Hydrat werden in 35 ml DMF gelöst, mit 660 mg (3.441 mmol) EDCI Hydrochlorid und anschliessend tropfenweise mit 689 mg (5.334 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur  
10 zwei Tage lang. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und der Rückstand mit DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit etwas Kieselgel versetzt, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol -> T10EE7 - Gradienten chromatographiert. Man erhält 170 mg (17% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 183°C.

15  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, teilweise verdeckt durch DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.42 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.6 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t,1H, CH<sub>2</sub>NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).  
20

**tert-Butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamate**

25 170 mg (0.292 mmol) N2-(tert-butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid werden in 2 ml DMSO gelöst und mit 178.5 mg (0.875 mmol) Trimethylsulfoniumiodid sowie 60.4 mg (0.437 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschliessend wird im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Es verbleiben 99 mg der Zielverbindung.  
30

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.4 (s, 1H, BOC), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.1-4.25 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.75-4.95 (m, 1H), 7.15 (1H, thiophen), 7.25 (d, 1H), 7.52 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophen), 9.0 (breites s, 1H).

5

**N-[[[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat**

10 Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamate in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschliessend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser/0.1%TFA-Gradient). Man erhält nach Eindampfen der betreffenden Fraktion 29 mg (37% d.Th.) der Zielverbin-

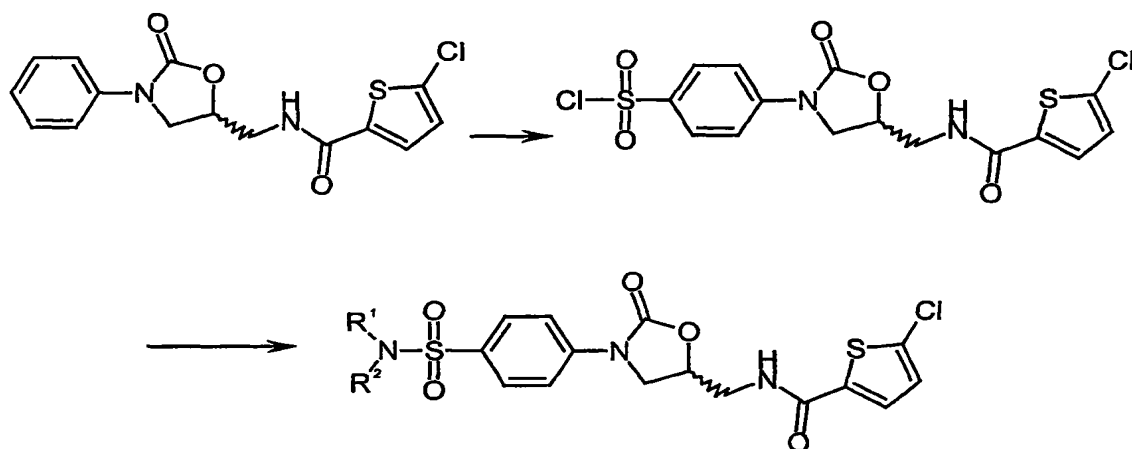
15 dung mit einem Schmelzpunkt von 241°C (Zers.).

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, EtOH/TEA=17:1) 0.19.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.92-2.2 (m, 1H), 2.4-2.55 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-peak), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.58 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 20 Teil eines AB-Systems, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophen), 8.4 (breites s, 3H, NH<sub>3</sub>), 8.9 (t, 1H, NHCO).

Die folgenden Beispiele 167 bis 170 beziehen sich auf die Einführung von Sulfonamidgruppen in Phenyl-substituierten Oxazolidinonen:

**Allgemeine Methode zur Darstellung von substituierten Sulfonamiden ausgehend von 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



10 Zu Chlorsulfonsäure (12 eq.) wird unter Argon bei 5°C 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 96) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und anschließend auf Eiswasser gegeben. Der ausfallende Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

15 Anschließend wird unter Argon bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (0.1 mol/l) gelöst und mit dem entsprechenden Amin (3 eq.), Triethylamin (1.1 eq.) und Dimethylaminopyridin (0.1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1-2 h gerührt und anschließend im Vakuum eingedunstet. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-  
20 Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 167**

**5-Chloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 492 ( $[M+Na]^+$ , 100), 470 ( $[M+H]^+$ , 68), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.34 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.5  $\mu$ M

**Beispiel 168**

10

**5-Chloro-*N*-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 499 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 3.3 (100).

15

**Beispiel 169**

**5-Chloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 484 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 4.4 (100).

**Beispiel 170**

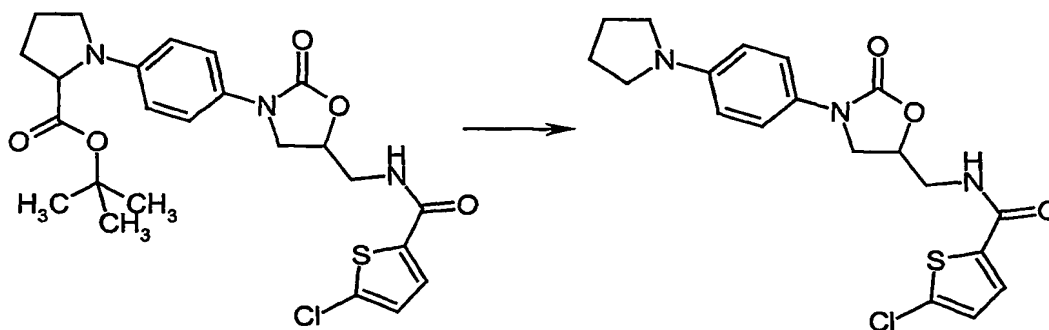
25 **5-Chloro-*N*-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 500 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.9 (100).

**Beispiel 171****5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

5



780 mg (1.54 mmol) tert.-Butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinat werden in 6 ml Dichlormethan und 9 ml Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird zwei Tage lang bei 40°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingeeengt und mit Ether und 2 N Salzsäure verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH/konz. wässr. NH<sub>3</sub>-Lsg. = 100/1/0.1 bis 20/1/0.1).

Es werden 280 mg (40 % d. Th.) des Produkts erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 406 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.81 min.

HPLC-Parameter und LC-MS Parameter der in den vorrangegangenen Beispielen angegebenen HPLC- und LC-MS-Daten (die Einheit der Retentionszeit (rt) ist Minuten):

- 5 [1] Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A
- 10 [2] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 90%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A
- 15 [3] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: -> 0.5 min 98%A -> 4.5 min 10%A ->6.5 min 10%A
- 20 [4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/ 1 Wasser, B = CH<sub>3</sub>CN, Gradient: 0.0 min 90%A -> 4.0 min 10%A ->9 min 10%A
- 25 [5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ  
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 ml min<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A
- 30 [6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ  
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A
- [7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu$ m, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

5

**Allgemeine Methode zu Darstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel B durch festphasenunterstützte Synthese**

10 Umsetzungen mit unterschiedlichen harzgebundenen Produkten fanden in einem Satz von getrennten Reaktionsgefäßen statt.

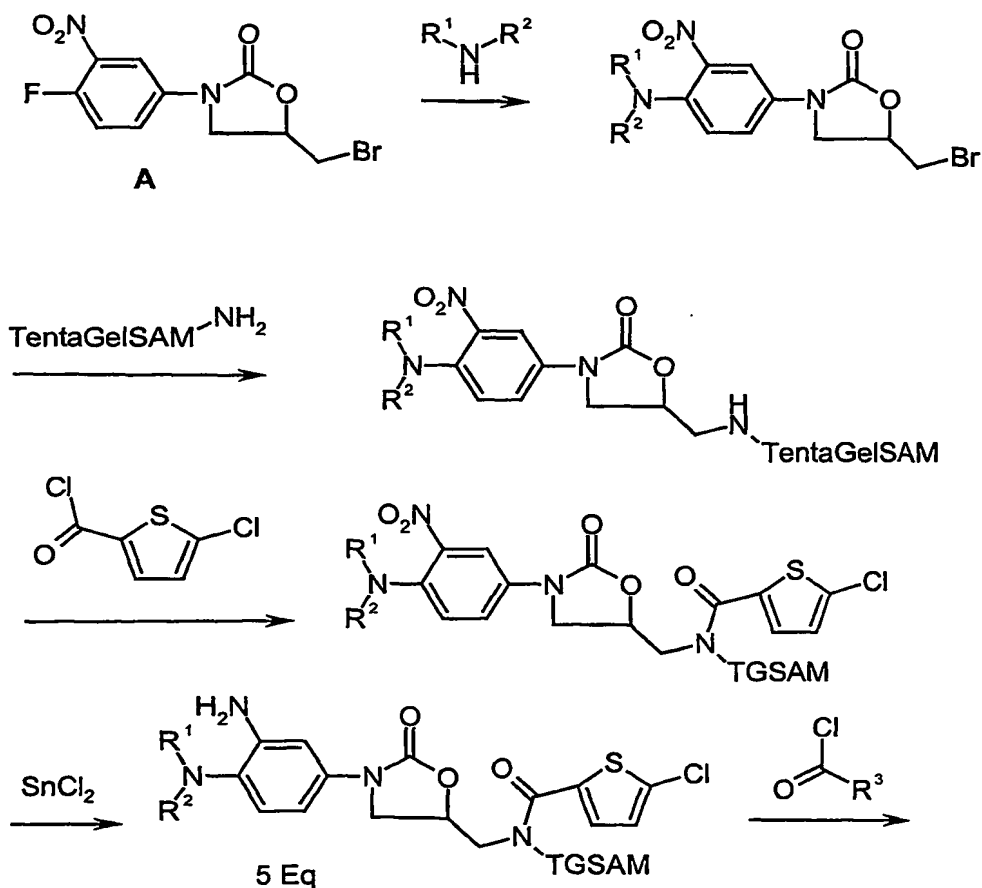
15 5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu<sub>3</sub>PO in Xylol analog US 4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisopropylamin (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären Amin (1,1 eq, Aminkomponente 1) versetzt und 5 h bei 55°C umgesetzt. Zu dieser Lösung wurde TentaGel SAM Harz (5,00 g, 0,25 mmol/g) gegeben und 48 h bei 75°C reagiert. Das Harz wurde filtriert und wiederholt mit Methanol (MeOH), Dimethylformamid (DMF), MeOH, Dichlormethan (DCM) und Diethylether gewaschen und getrocknet.

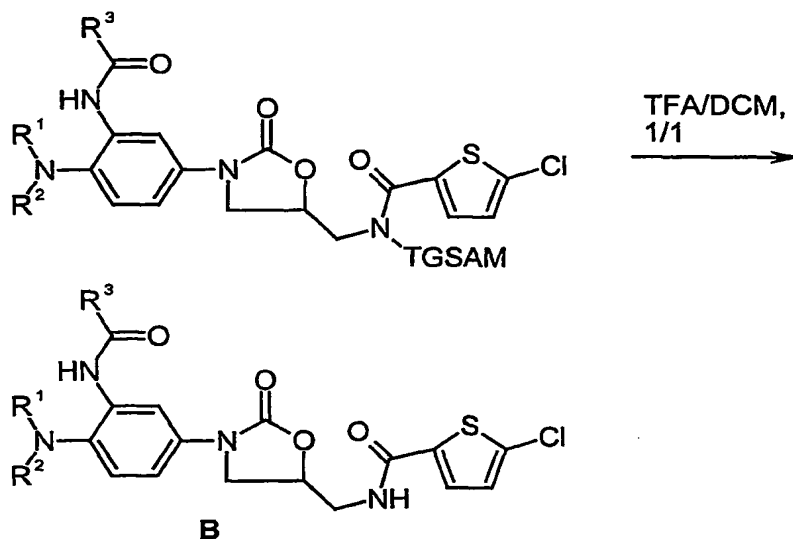
20 Das Harz (5,00 g) wurde in Dichlormethan (80 ml) suspendiert, mit DIEA (10 eq) und 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid [hergestellt durch Reaktion von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (5 eq) und 1-Chlor-1-Dimethylamino-2-methylpropen (5 eq) in DCM (20 ml) bei Raumtemperatur für 15 Minuten] versetzt und 5 h bei Raumtemperatur reagiert. Das erhaltene Harz wurde filtriert und wiederholt mit MeOH,

25 DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Harz in DMF/Wasser (v/v 9:2, 80 ml) suspendiert, mit SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (5 eq) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Harz wurde wiederum wiederholt mit MeOH, DMF, Wasser, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Dieses Harz wurde in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und bei 0°C mit einem Säurechlorid (5 eq Säurederivat 1) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht reagiert.

30 Carbonsäuren wurden vor der Umsetzung durch Reaktion mit 1-Dimethylamino-1-

chlor-2-methylpropen (1 eq, bezogen auf die Carbonsäure) in DCM bei Raumtemperatur für 15 min in die korrespondierenden Säurechloride überführt. Das Harz wurde wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren als Säurederivat 1 wurde die Fmoc-Schutzgruppe im letzten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Piperidin/DMF (v/v, 1/4) bei Raumtemperatur für 15 Minuten abgespalten und das Harz mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte wurden anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA)/DCM (v/v, 1/1) von der festen Phase gespalten, das Harz wurde abfiltriert und die Reaktionslösungen wurden eingedampft. Die Rohprodukte wurden über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH, 9:1) und eingedampft um einen Satz von Produkten **B** zu erhalten.





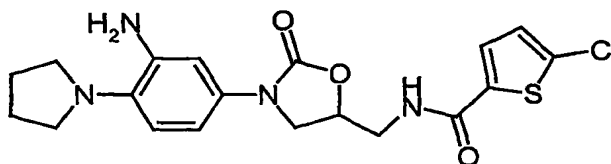
Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

5

### Beispiel 172

**N-({3-[3-Amino-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

10



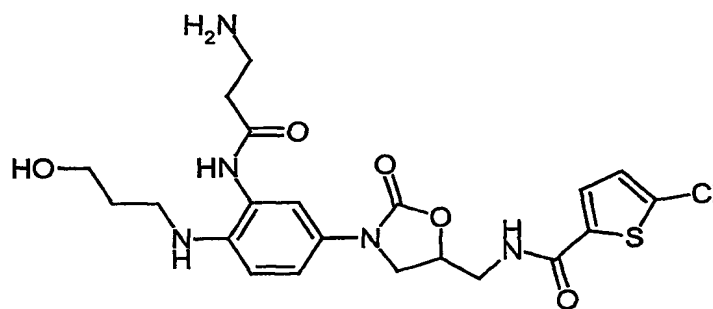
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit  $\text{NaCl}$  ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1 – 1:2) gereinigt.

20

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1 H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

## 5 Beispiel 173

**N-[(3-{3-(β-Alanyl-amino)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



10

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc-β-Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

15

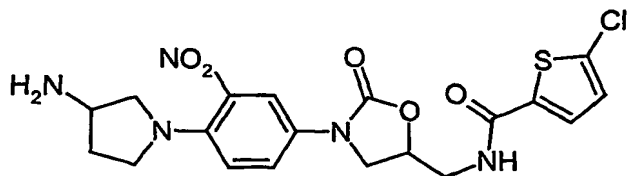
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

20

## Beispiel 174

**N-({3-[4-(3-Amino-1-pyrrolidiny)-3-nitrophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

25

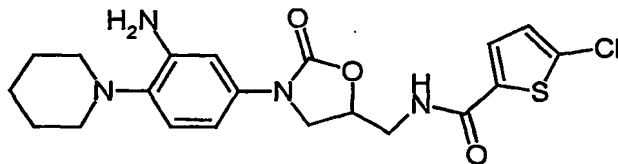


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinyldicarbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat wurde von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 2.07-2.17, m, 1 H; 2.39-2.49, m, 1 H; 3.21-3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50-3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88-4.00, m, 2 H; 4.14-4.21, t, 1 H; 4.85-4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

### Beispiel 175

**N-({3-[3-amino-4-(1-piperidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

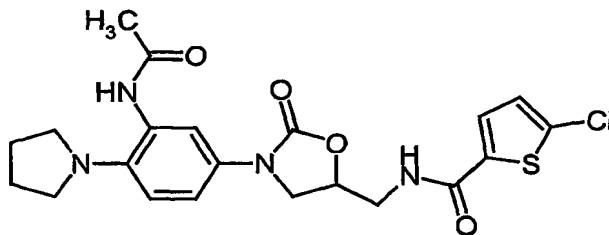


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.65–1.75, m, 2 H; 1.84–1.95, m, 4 H; 3.20–3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30–7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

5 **Beispiel 176**

**N-({3-[3-(Acetylamino)-4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



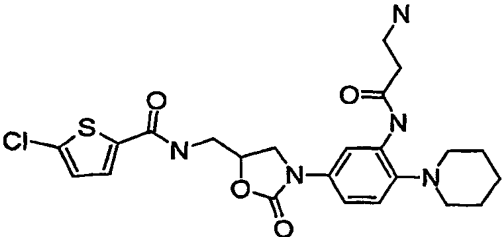
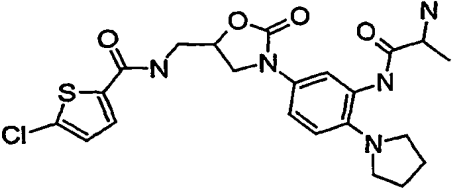
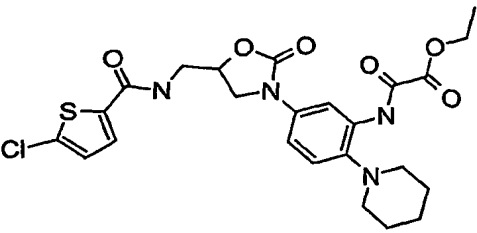
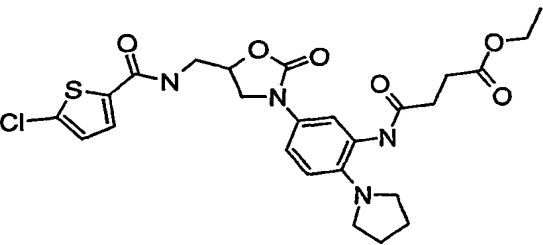
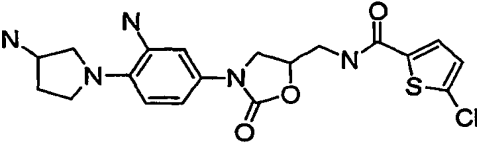
10

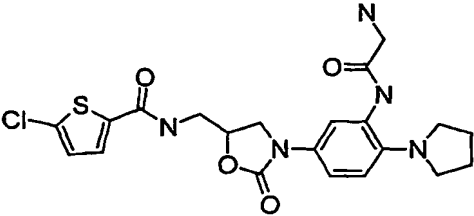
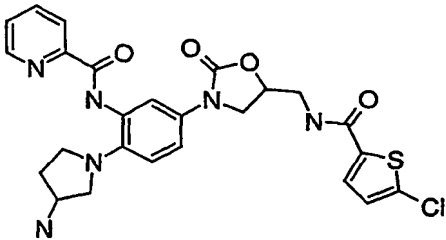
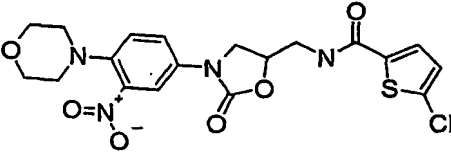
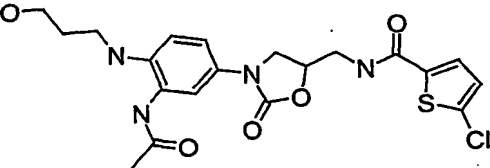
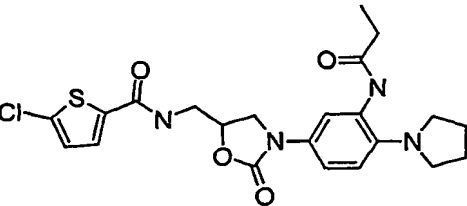
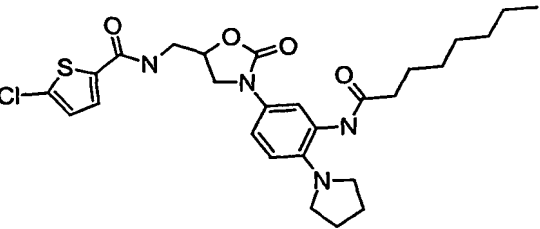
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32.5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch 15 Vakuump-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

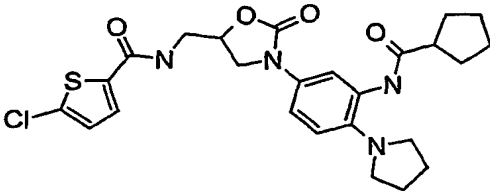
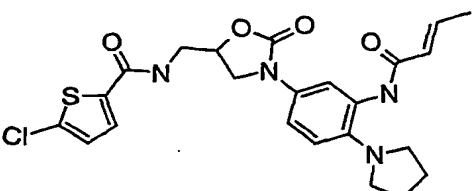
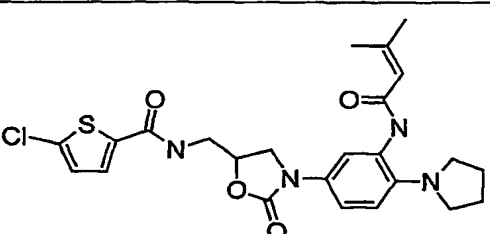
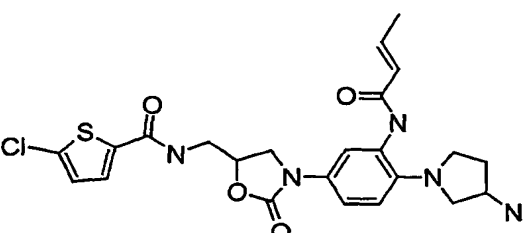
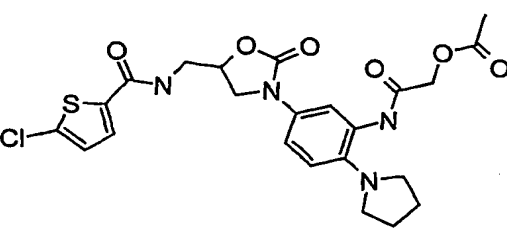
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20–3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

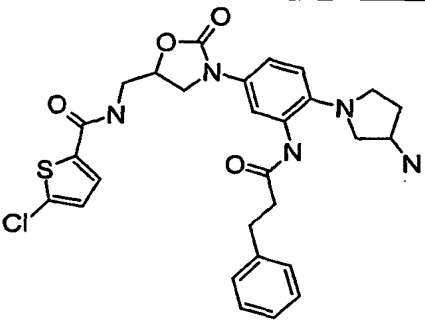
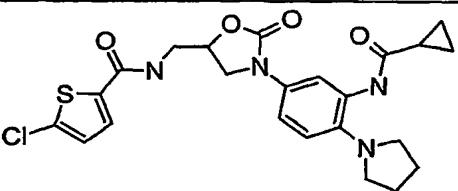
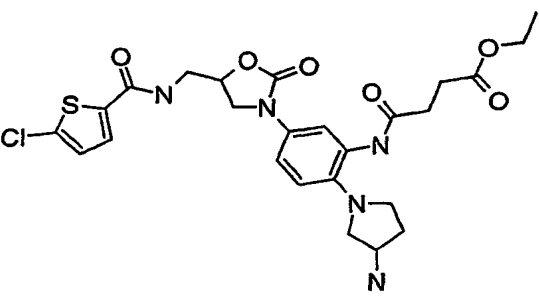
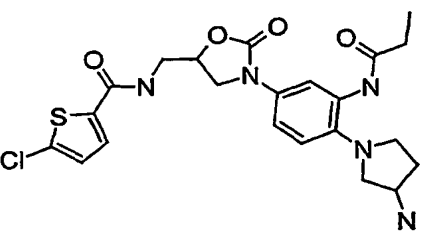
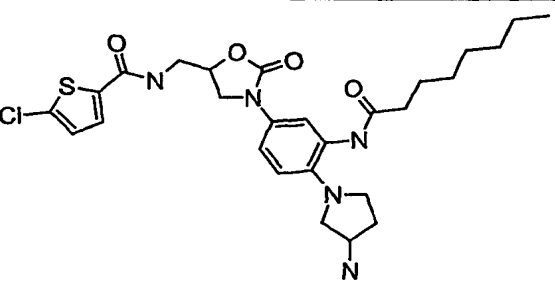
20

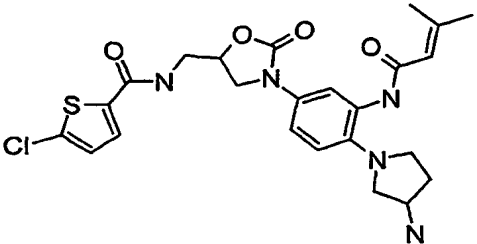
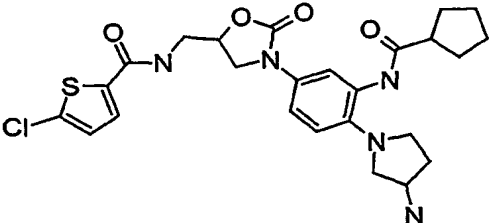
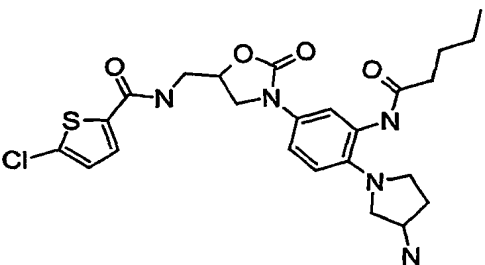
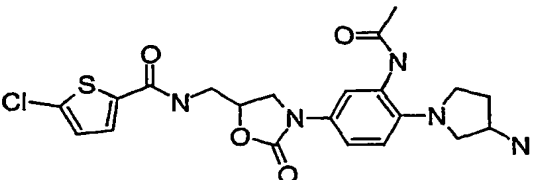
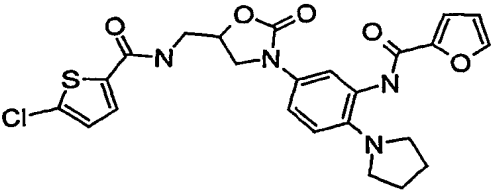
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

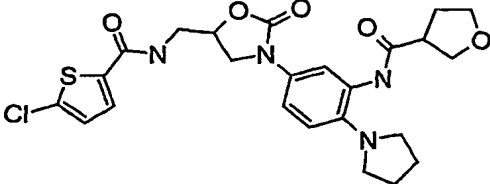
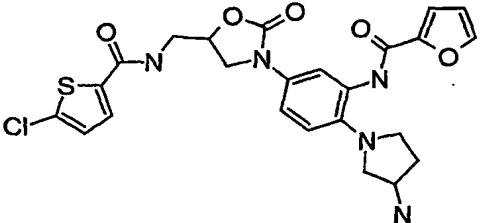
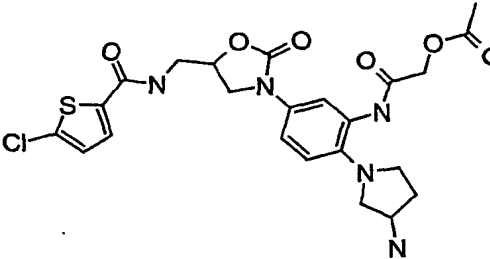
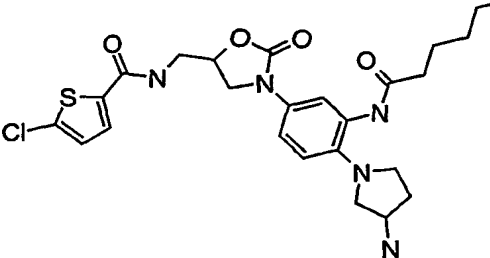
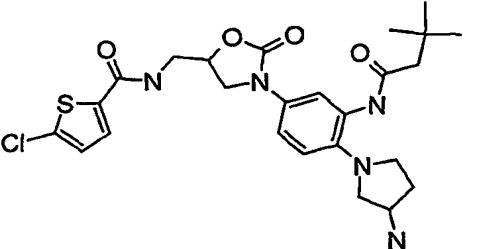
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83

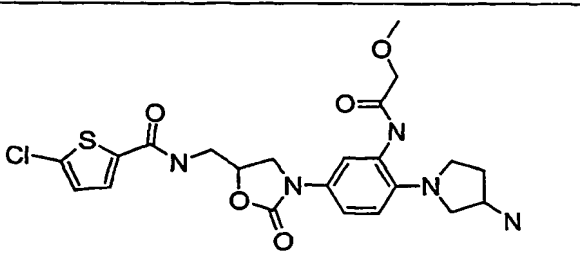
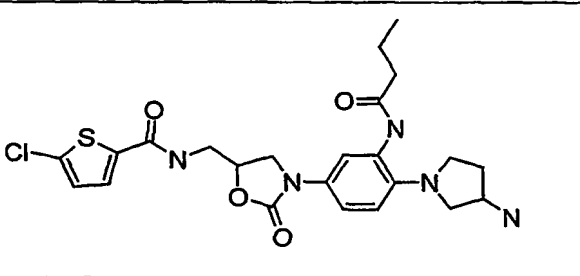
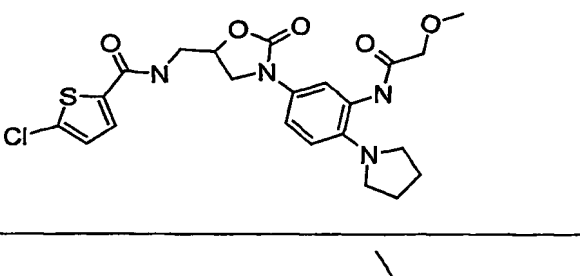
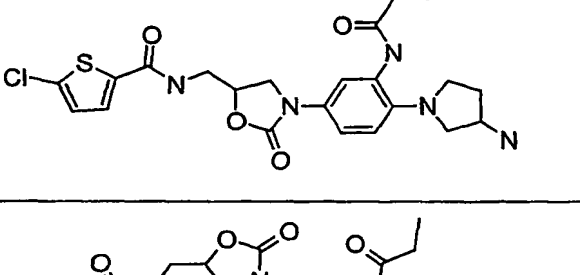
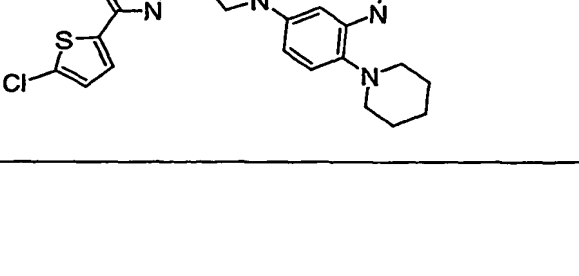
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2

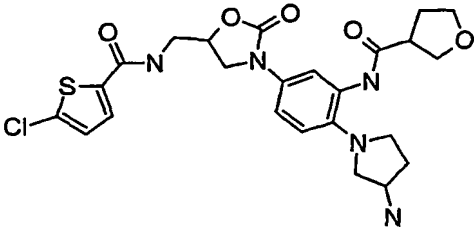
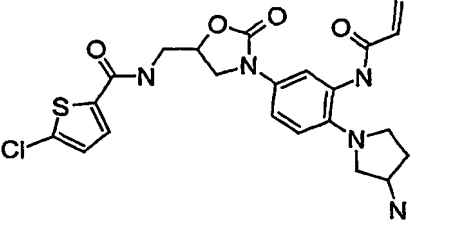
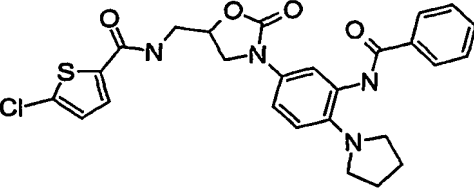
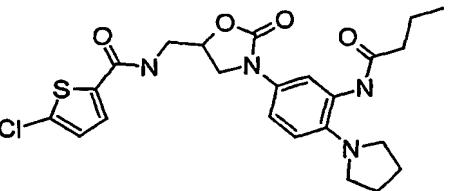
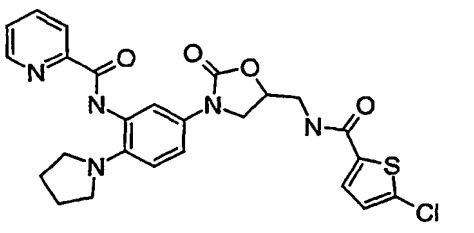
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

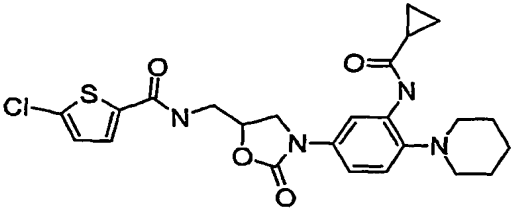
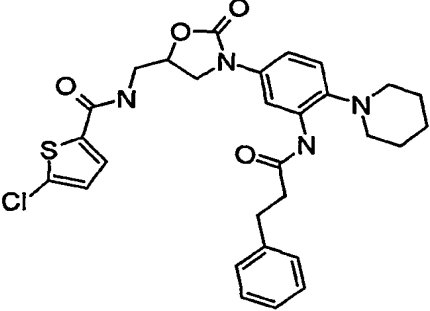
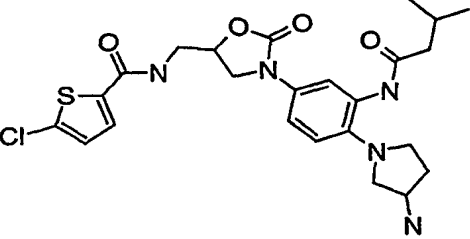
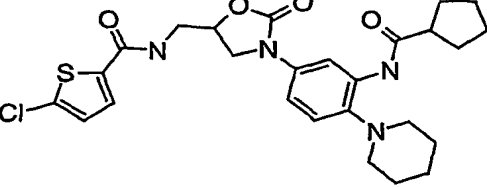
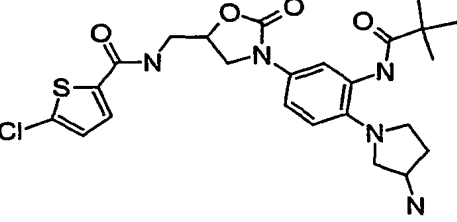
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

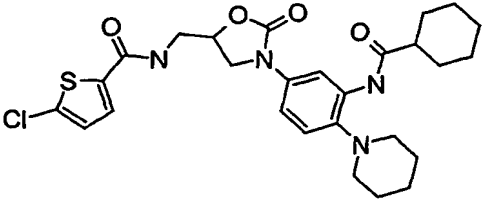
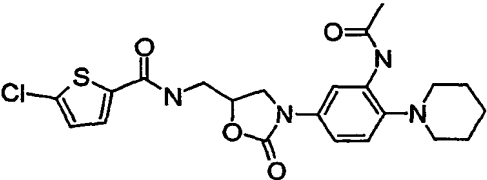
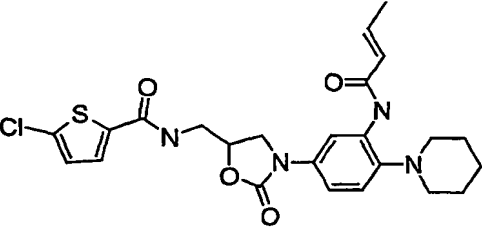
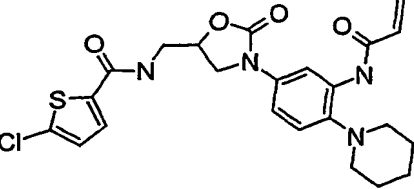
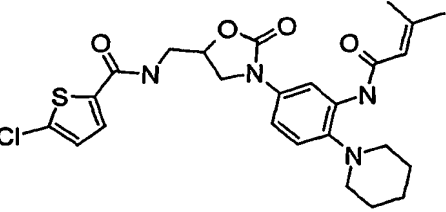
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

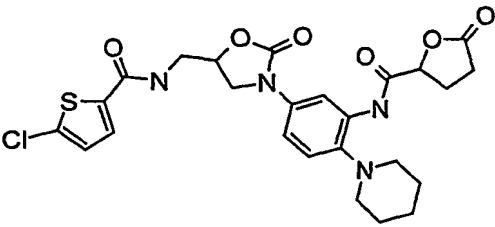
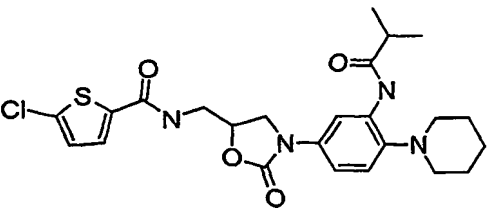
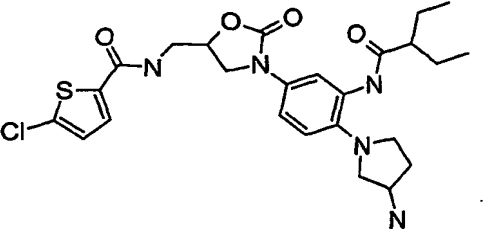
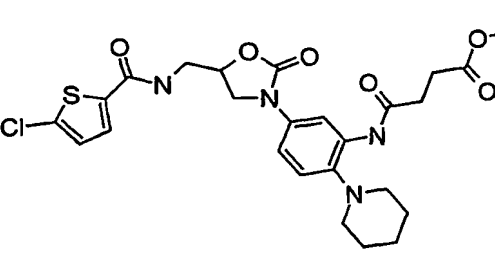
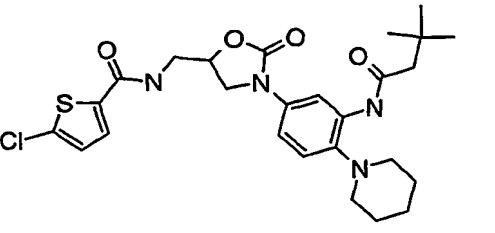
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2

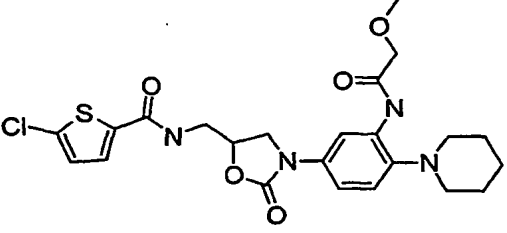
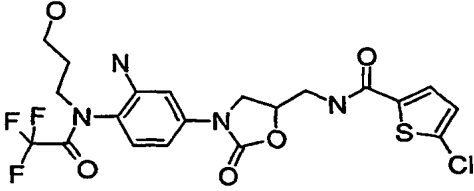
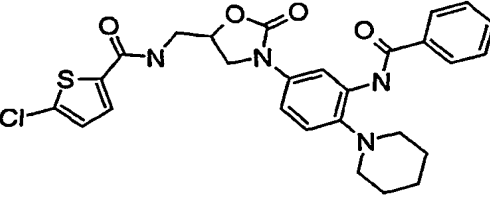
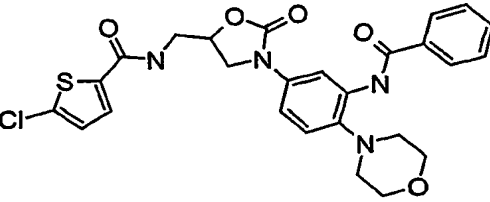
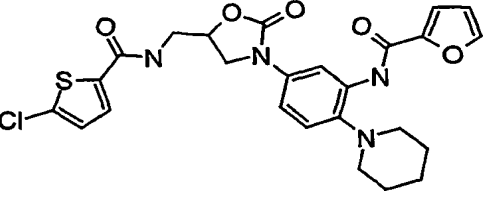
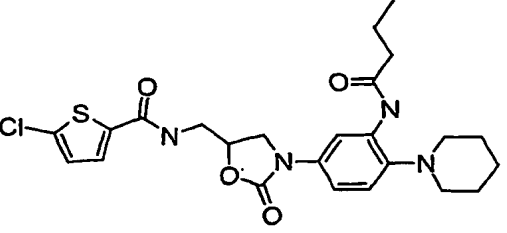
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2

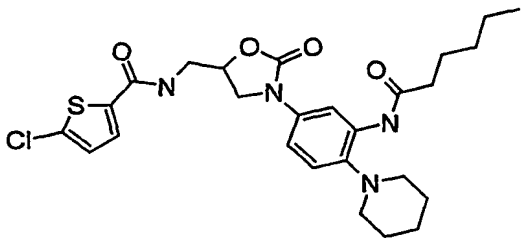
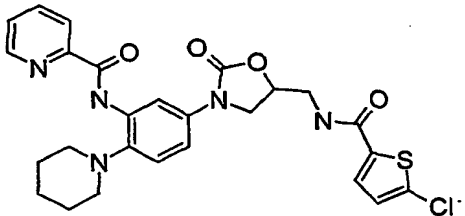
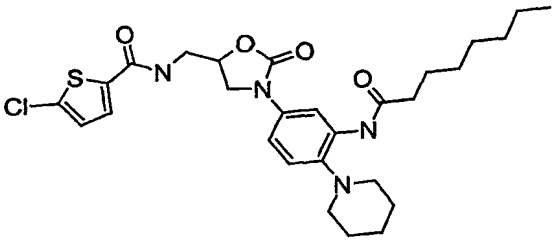
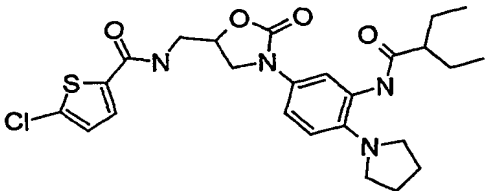
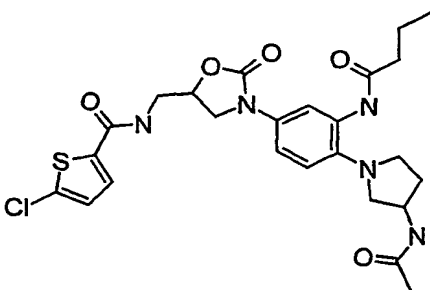
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3

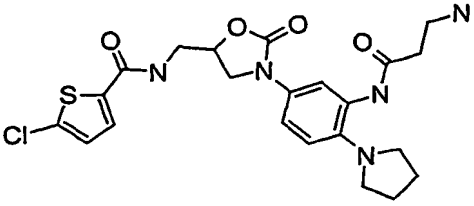
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2
232		4,85	74,9

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6



Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8
253		2,81	67,4



Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
254		2,19	75,4

Alle Produkte der festphasenunterstützten Synthese wurden mittels LC-MS charakterisiert. Dazu wurde standardmäßig folgendes Trennsystem verwendet: HP 1100 mit UV-Detektor (208 – 400 nm), 40°C Ofentemperatur, Waters-Symmetry C18 Säule (50 mm x 2.1 mm, 3,5 µm), Laufmittel A: 99.9 % Acetonitril/0.1 % Ameisensäure, Laufmittel B: 99.9 % Wasser/ 0,1 % Ameisensäure; Gradient:

Zeit	A:%	B:%	Fluss
0, 00	10, 0	90, 0	0, 50
4, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 10	10, 0	90, 0	1, 00
7, 50	10, 0	90, 0	0, 50

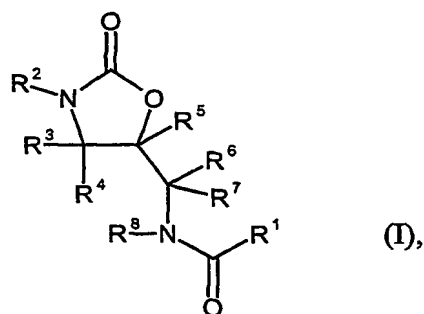
Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

Bei den oben aufgeführten Strukturen, die den oder die Reste ,  oder -O

beinhalten, ist stets eine ,  oder -OH-Funktion gemeint.

**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

$R^1$  für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

$R^2$  für einen beliebigen organischen Rest steht;

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest  $R^1$  ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest  $R^2$  einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  jeweils Wasserstoff bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

- 5  $R^1$  für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Amino-methyl;  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann;  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl;  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy; Imidazoliny;  $-C(=NH)NH_2$ ; Carbamoyl; und Mono- und Di- $(C_1-C_4)$ -alkyl-aminocarbonyl,
- 10  $R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:
- 10 A-,  
A-M-,  
D-M-A-,  
B-M-A-,  
B-,  
15 B-M-,  
B-M-B-,  
D-M-B-,
- 20 wobei:
- der Rest „A“ für  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, vorzugsweise für  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;
- 25 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
- 30 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Hetero-

atome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten, und/oder

5  $R^{27}$  und  $R^{28}$  bzw.  $R^{27}$  und  $R^{29}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

10  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkylsulfonyl,  $(C_1-C_4)$ -Hydroxyalkyl,  $(C_1-C_4)$ -Aminoalkyl, Di- $(C_1-C_4)$ -alkylamino- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$  oder  $-COR^{33}$  bedeuten,

15 wobei

20  $R^{33}$   $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Aminoalkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkanoyl- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkenyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_5-C_{10})$ -Heteroaryl, 25 Trifluormethyl, Tetrahydrofuranyl oder Butyrolacton bedeutet,

30  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest  $R^1$  ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest  $R^2$  einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  jeweils Wasserstoff bedeuten.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der  $(C_1-C_8)$ -Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

$R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,  
A-M-,  
20 D-M-A-,  
B-M-A-,  
B-,  
B-M-,  
B-M-B-,  
25 D-M-B-,

wobei:

der Rest „A“ für  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, vorzugsweise für  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

5

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

10

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

15

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

20  
25

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

30

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

5  $R^{27}$ ,  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten, und/oder

10  $R^{27}$  und  $R^{28}$  bzw.  $R^{27}$  und  $R^{29}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

15  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl oder -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> bedeuten,

20

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

25 und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest  $R^1$  ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest  $R^2$  einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  jeweils Wasserstoff bedeuten.

30

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

5  $R^1$  für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

10  $R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

15 B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

20

wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

25 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

30 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

5

wobei

10

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

15

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

20

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

25

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

30

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder

teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

5

$R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

10

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

15

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest  $R^1$  ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest  $R^2$  einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  jeweils Wasserstoff bedeuten.

20

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

25

$R^1$  für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

30

$R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:  
A-,

A-M-,  
D-M-A-,  
B-M-A-,  
B-,  
5 B-M-,  
B-M-B-,  
D-M-B-,

wobei:

10 der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

15 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S,  
20 SO, SO<sub>2</sub> und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

25 wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl;  
30 (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy;

-CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;  
und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

5 wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl  
oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert  
sein können durch einen Rest aus der Gruppe von  
Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)  
und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

10 wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

15 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig  
voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber  
Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten  
und/oder

20 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoff-  
atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder  
teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus  
mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Hetero-  
atomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können,  
und

25 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig von-  
einander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl,  
Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-  
30 C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder  
Phenylcarbonyl bedeuten,

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und  
für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen

5 und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen  
der Rest  $R^1$  ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest  
 $R^2$  einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleich-  
10 zeitig die Reste  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  jeweils Wasserstoff bedeuten.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekenn-  
zeichnet, dass

15  $R^1$  für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen  
Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

$R^2$  für D-A- steht:

20 wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Hetero-  
cyclus steht,

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

25 der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoff-  
atom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus  
der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

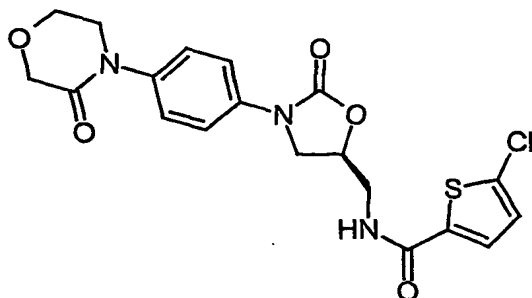
30 wobei

die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

7. Verbindung nach Anspruch 1 mit der folgenden Formel

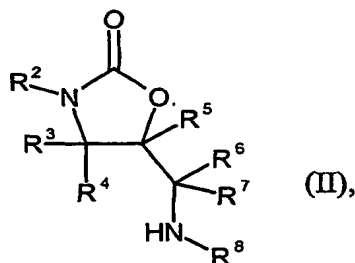


und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

8. Verfahren zur Herstellung von substituierten Oxazolidinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 7, wobei man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

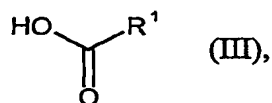
- 173 -



in welcher

5            die Reste  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



10

in welcher

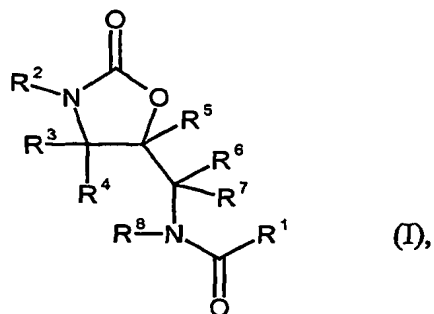
der Rest  $R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

15

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

20

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



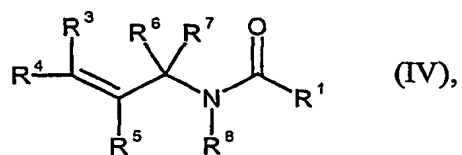
in welcher

5 die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10 oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



15

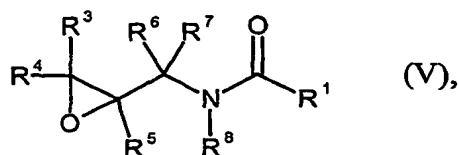
in welcher

die Reste  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)

- 175 -



in welcher

5            die Reste  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

10           und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

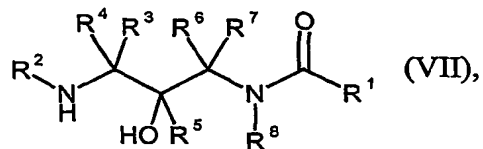


15           in welcher

der Rest  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20

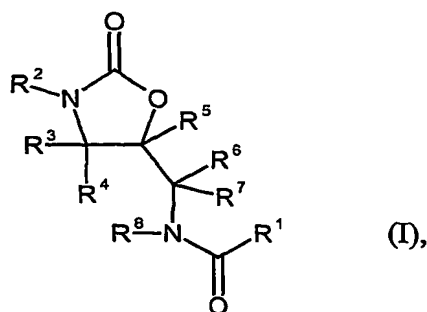


in welcher

25           die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

herstellt und

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder  
5 Phosgenäquivalenten wie z.B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10 in welcher

die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15 cyclisiert,

wobei sich - sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] - für den Fall, dass  $R^2$  einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit  
20 einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

25 und/oder

wobei sich - sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] - für den Fall, dass das auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

5

und/oder

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine BOC-Aminoschutzgruppe im Molekül aufweist, eine Abspaltung dieser BOC-Aminoschutzgruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

10

und/oder

15

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Carbonsäurechloriden, Isocyanaten, Sulfonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Derivaten anschließen kann

20

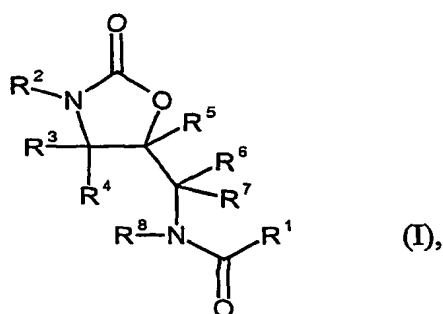
und/oder

25

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden anschließen kann.

30

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 7 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- oder Trägerstoffe.
- 5 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher:

- 10  $R^1$  für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;
- $R^2$  für einen beliebigen organischen Rest steht;
- 15  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen
- und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,
- 20 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aorto-
- 25 koronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

11. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.
12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).
13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.
14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Inhibierung von Faktor Xa.
15. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10 zugegeben werden.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/12492

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/14 C07D413/12 C07D417/14 A61K31/42 A61P7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application claims</p> <p>*Example 1: Page 37, lines 29-31; Page 40, lines 30-31*</p> <p>*Example 2: Page 45, lines 34-36; Page 48, lines 8-9*</p> <p>*Example 5: Page 54, lines 30-32; Page 56, line 9-11*</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1-15



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2001

Date of mailing of the international search report

16/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Härtinger, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/12492

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BECKER M R ET AL: "Synthesis, SAR and in vivo activity of novel thienopyridine sulfonamide pyrrolidinones as factor Xa inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 9, no. 18, 20 September 1999 (1999-09-20), pages 2753-2758, XP004179965 ISSN: 0960-894X figure 1	1-15
A	EP 0 645 376 A (MERCK PATENT GMBH) 29 March 1995 (1995-03-29) claim 1; examples	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/12492

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9931092	A	24-06-1999	DE 19755268 A	17-06-1999
			AU 1964799 A	05-07-1999
			BR 9813477 A	24-10-2000
			CN 1281451 T	24-01-2001
			EP 1056743 A	06-12-2000
			NO 20002958 A	11-08-2000
<hr/>				
EP 0645376	A	29-03-1995	DE 4332384 A	30-03-1995
			AT 178599 T	15-04-1999
			AU 682050 B	18-09-1997
			AU 7305094 A	06-04-1995
			CA 2132579 A	24-03-1995
			CN 1106806 A,B	16-08-1995
			CZ 9402247 A	12-07-1995
			DE 59408068 D	12-05-1999
			DK 645376 T	18-10-1999
			ES 2132295 T	16-08-1999
			GR 3030512 T	29-10-1999
			HU 71233 A,B	28-11-1995
			JP 7179441 A	18-07-1995
			NO 943523 A	24-03-1995
			PL 305144 A	03-04-1995
			RU 2125560 C	27-01-1999
			SK 112194 A	10-05-1995
			TW 381086 B	01-02-2000
			US 5561148 A	01-10-1996
			US 5723480 A	03-03-1998
			US 6028090 A	22-02-2000
			ZA 9407405 A	15-05-1995
<hr/>				

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12492

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D413/14 C07D413/12 C07D417/14 A61K31/42 A61P7/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24. Juni 1999 (1999-06-24) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche *Beispiel 1: Seite 37, Zeilen 29-31; Seite 40, Zeilen 30-31* *Beispiel 2: Seite 45, Zeilen 34-36; Seite 48, Zeilen 8-9* *Beispiel 5: Seite 54, Zeilen 30-32; Seite 56, Zeilen 9-11*</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1-15

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Mai 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/05/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Härtinger, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BECKER M R ET AL: "Synthesis, SAR and in vivo activity of novel thienopyridine sulfonamide pyrrolidinones as factor Xa inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, Bd. 9, Nr. 18, 20. September 1999 (1999-09-20), Seiten 2753-2758, XP004179965 ISSN: 0960-894X Abbildung 1	1-15
A	EP 0 645 376 A (MERCK PATENT GMBH) 29. März 1995 (1995-03-29) Anspruch 1; Beispiele	1-15

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12492

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9931092 A	24-06-1999	DE 19755268 A	17-06-1999
		AU 1964799 A	05-07-1999
		BR 9813477 A	24-10-2000
		CN 1281451 T	24-01-2001
		EP 1056743 A	06-12-2000
		NO 20002958 A	11-08-2000
EP 0645376 A	29-03-1995	DE 4332384 A	30-03-1995
		AT 178599 T	15-04-1999
		AU 682050 B	18-09-1997
		AU 7305094 A	06-04-1995
		CA 2132579 A	24-03-1995
		CN 1106806 A, B	16-08-1995
		CZ 9402247 A	12-07-1995
		DE 59408068 D	12-05-1999
		DK 645376 T	18-10-1999
		ES 2132295 T	16-08-1999
		GR 3030512 T	29-10-1999
		HU 71233 A, B	28-11-1995
		JP 7179441 A	18-07-1995
		NO 943523 A	24-03-1995
		PL 305144 A	03-04-1995
		RU 2125560 C	27-01-1999
		SK 112194 A	10-05-1995
		TW 381086 B	01-02-2000
		US 5561148 A	01-10-1996
		US 5723480 A	03-03-1998
		US 6028090 A	22-02-2000
		ZA 9407405 A	15-05-1995